

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Immunologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. A. Neubauer
In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**Kontrastmittelsonographie
in der Beurteilung von residualen Lymphknoten
nach Abschluss der Therapie bei Patienten mit
malignen Lymphomen und Hodentumoren**

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

Dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt

von
Anke Peil-Grun
aus Marburg

Marburg 2016

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
16.02.2016

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer
Referent: Prof. Dr. Christian Görg
1. Korreferent: Prof. Dr. A. Hegele

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Zusammenfassung	4
Summary	6
Abkürzungsverzeichnis.....	8
1. Einleitung.....	10
2. Grundlagen.....	12
2.1 Erkrankungen	12
2.1.1 Non-Hodgkin-Lymphome	12
2.1.2 Hodgkin-Lymphome.....	14
2.1.3 Hodentumore	16
2.2 Diagnostik.....	19
2.2.1 Sonographie.....	19
2.2.2 Computertomographie	31
2.2.3 Magnetresonanztomographie	33
2.2.4 Positronen-Emissions-Tomographie.....	33
3. Fragestellung und Zielsetzung der Untersuchung.....	40
4. Patienten, Material und Methoden	41
4.1 Studienpatienten (Stichprobe)	41
4.2 Ein-und Ausschlusskriterien	41
4.3 Methoden der Datenerhebung und Auswertung	42
4.3.1 Durchführung der Kontrastmittelsonographie (Indextest)	42
4.3.2 Referenzstandard	45
4.4 Statistische Verfahren der Auswertung	46
4.4.1 Sensitivität und Spezifität.....	46
4.4.2 Likelihood ratio	47

4.4.3 Konfidenzintervall	47
4.4.4 Prädiktive Werte	47
4.4.5 Übereinstimmung zwischen zwei Beurteilern	48
5. Ergebnisse	50
5.1 Stichprobe	50
5.2 Kontrastmittelverhalten	54
5.3 Sensitivität, Spezifität und Likelihood Ratio	57
5.3.1 Auswertung der gesamten Stichprobe (n=52)	57
5.3.2 Auswertung der Subgruppen	60
5.4 Prädiktive Werte	68
5.5 Beurteilerübereinstimmung	69
5.6 Fallzahlkalkulation	70
6. Diskussion	72
6.1 Wahl eines geeigneten Schwellenwertes	72
6.2 Falsch negative, falsch positive	73
6.3 Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu B-Bild und Dopplersonographie	74
6.4 Subgruppenanalyse	75
6.5 Beurteilerübereinstimmung	76
6.6 Limitationen der Studie	76
6.7 Klinische Perspektive	78
6.8 Zusammenfassung	79
7. Literaturverzeichnis	80
8. Anhang	89
8.1 Akademische Lehrer	89
8.2 Danksagung	90

Zusammenfassung

Bei Patienten mit Malignen Lymphomen und Hodentumoren werden in 40-60% der Fälle residuale Raumforderungen nach Beendigung der Chemotherapie in der Abschlussuntersuchung gefunden. Aber nur ein Teil der Patienten entwickelt im weiteren Verlauf ein Rezidiv. Es stellt sich daher die Frage, ob die residuale Raumforderung (RF) noch vitales Tumorgewebe enthält oder es sich um nekrotisches oder fibrotisches Gewebe handelt. In jedem Fall muss bei Vorliegen eines residualen Tumors die Entscheidung getroffen werden, ob der Patient weitere Therapie benötigt oder eine Verlaufskontrolle ausreichend ist. Während bei Nichtseminomen die Resektion der residualen RF Standard ist, werden Patienten mit Seminomen und Lymphomen meist mit bildgebenden Verfahren kontrolliert. Bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT), die im Wesentlichen die Größe einer RF beurteilen, können jedoch wenig zur Entscheidungsfindung beitragen. Die Spezifität der CT in dieser Fragestellung ist gering. Demgegenüber kann die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als funktionelles Verfahren deutlich besser zwischen residualer Erkrankung und Narbengewebe/Nekrose der residualen RF differenzieren. Die Kontrastmittelsonographie (contrast enhanced ultrasound, CEUS) ist durch ihre Darstellung der Vaskularisation eines Gewebes ebenfalls ein funktionelles Verfahren. Es gibt einige kleinere Studien, die zeigen, dass die Abnahme des Kontrastmittelenhancements in der CEUS mit einem Ansprechen auf Chemo- bzw. Targettherapie einhergeht.

Ziel dieser Untersuchung war es zu untersuchen, ob sich der Nachweis eines Kontrastmittelenhancements in der Histologie, beziehungsweise in der Entwicklung eines Rezidivs widerspiegelt. Damit sollten erste Erkenntnisse darüber gewonnen werden, ob die CEUS als diagnostische Methode einen Beitrag in der Untersuchung residualer RF leisten kann.

Bei den Patienten des Studienkollektivs erfolgte nach Abschluss der Therapie zunächst eine B-Bildsonographie im Rahmen des Abschlussstagings. Bei Nachweis von residualen RF wurde direkt anschließend eine CEUS durchgeführt. Es erfolgte eine qualitative Beurteilung des Kontrastmittelenhancements. Zeigte die Restraumforderung ein sehr starkes Enhancement, und damit eine gute Vaskularisation, postulierten wir dies als

Hinweis darauf, dass noch vitales Tumorgewebe in der Restraumforderung vorhanden war. Zeigte die RF kein Kontrastmittelenhancement, wurde dies als Zeichen einer Nekrose/Fibrose gewertet. Die Patienten mit leichtem Kontrastmittelenhancement wurden zunächst gesondert betrachtet in der Auswertung aber der Gruppe ohne Kontrastmittelenhancement zugeordnet. Die Diagnosesicherung erfolgte über eine Histologie oder die Beurteilung des klinischen Verlaufs. Die Testparameter Sensitivität, Spezifität, positive und negative Likelihood Ratio und die prädiktiven Werte wurden anhand der vorliegenden Daten bestimmt.

Die erreichte Sensitivität und der hohe negative prädiktive Wert deuten darauf hin, dass die CEUS in dieser Fragestellung sinnvoll sein könnte. Ziel könnte sein, bei residualen RF zunächst eine CEUS durchzuführen, um bei Kontrastmittelenhancement weiterführende Maßnahmen wie PET/CT oder Biopsie durchzuführen, beziehungsweise bei fehlendem Enhancement die RF weiter kontrastmittelsonographisch zu kontrollieren. Mit diesem Vorgehen wäre es möglich die Strahlenbelastung der Patienten zu reduzieren und Kosten einzusparen.

Obwohl unsere Studie erhebliche Limitationen hat, kann man nach unserem Erachten aus den Daten schließen, dass die Durchführung einer größeren diagnostischen Phase 3 Studie zur Untersuchung der Wertigkeit der CEUS in der Beurteilung von residualen RF sinnvoll ist. Es wurde daher eine Fallzahlkalkulation durchgeführt um die Stichprobengröße zu berechnen, die eine hinreichend präzise Schätzung der Parameter der Testgenauigkeit erlaubt.

Ein häufiger Kritikpunkt an der Sonographie, die Beurteiler Abhängigkeit bestätigte sich in unserer Untersuchung nicht. Unsere Studie zeigte eine gute/substanzielle Übereinstimmung zwischen zwei verschiedenen Untersuchern.

Summary

A critical point in the treatment of lymphoma and also testicular cancer is the detection of residual tumor mass after finishing chemotherapy. In the final examination computerized tomography (CT) scan finds residual tumor mass in 40-60% of patients with Hodgkin disease, non-Hodgkin lymphoma and testicular cancer, but only 15-20% of these patients will relapse.

It is the question if there is vital tumor tissue in the residual mass or necrosis or fibrosis. In each case we must come to a decision whether the patient needs further treatment or only follow-up. For patients with nonseminomatous testicular cancer, the resection of the residual lesion is standard. Patients with seminoma and lymphoma were mostly controlled with CT scan or positron emission tomography (PET). CT scan shows only the size of the residual mass and has a rather low specificity. In contrast, positron emission tomography (PET) visualizes the glucose metabolism of the tissue and improves differentiation between vital and avital tumor tissue in residual masses. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is also a functional imaging test and detects the vascularization of a tissue. There are a few small studies about CEUS in the evaluation of treatment response. They show a decrease in contrast uptake if the chemotherapy or molecularly targeted treatment was effective.

The purpose of this study was to receive first insights into the diagnostic accuracy of CEUS in the evaluation of residual lesions after treatment for malignant lymphoma and testicular cancer. For response evaluation, the patients of the study received B-mode sonography first. In case of residual mass immediately CEUS was performed and the contrast enhancement was evaluated. A high contrast enhancement indicated a high vascularity in the residual mass and was interpreted as the presence of vital tumor tissue in the residual lesion and the presence of active disease. No contrast enhancement indicated a low or no vascularity and was seen as a sign for avital tissue and the absence of active disease. The patients with low enhancement were first examined carefully but at last viewed as no contrast enhancement. Histology of the residual lesion was performed in several patients. All remaining patients were examined every three months with sonography, CT scan, sometimes PET

with a follow-up for a minimum of 12 months. Both were taken as the reference standard to judge the presence of vital tumor issue within the residual lesion indicating active disease after treatment and the need for further treatment.

To determine the diagnostic accuracy, we compared the results of CEUS with the reference standard and calculated the sensitivity, specificity, likelihood ratios and the predictive values.

The calculated value of sensitivity and the negative predictive value (NPV) are satisfactory, so that an investigation with an adequate power seems useful. If the results are confirmed in larger studies, the high NPV would suggest the possibility to perform first CEUS in patients with residual tumor mass. Then, in case of high contrast enhancement further diagnostic as PET or biopsy of the residual lesion should be performed. In case of no contrast enhancement the patients should be observed with CEUS. By using this approach it will be possible to reduce the exposition to radiation for the patient and in addition to save costs.

Our study has considerable limitations. Nevertheless, in our opinion the data shows that an investigation with an adequate power seems useful. Therefore, we calculated the sample size which is needed for a study to receive an adequate power.

One of the main disadvantages of ultrasound is that the result depends on the investigator. This is why we destined the agreement of two judges in terms of the contrast enhancement. In our study the agreement between two investigators is good/substantial.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AFP	Alpha-1- Fetoprotein
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednisolon
β-HCG	Beta humanes Choriongonadotropin
CEUS	contrast-enhanced ultrasound
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CT	Computertomographie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
EFSUMB	European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
ESMO	European Society for Medical Oncology
F	Fluor
FDG	Fluoro-2-deoxy-D-glukose
FLT	Fluoro-l-thymidin
GHSG	German Hodgkin Study Group
HE	Hounsfield-Einheiten
HD	Hodgkin disease
IPI	Internationaler Prognoseindex
KI	Konfidenzintervall
L/B	Längen/Breitenquotient
LK	Lymphknoten

LR, LR+, LR-	Likelihood Ratio, positive LR, negative LR
MALT	mucosa associated lymphoid tissue
Mbq	Megabecquerel
MHz	Megahertz
mSv	Millisievert
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
neg	negativ
NPV	negative predictive value
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NK	Natürliche Killerzellen
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pos	positiv
PPV	positive predictive value
RF	Raumforderungen
SUV	standardized uptake value
Tab.	Tabelle
VTW	Vortestwahrscheinlichkeit
vs	versus
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

In den letzten 40 Jahren zeigt sich eine zunehmende Inzidenz von malignen Lymphomen in Europa (Collins 2006). Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) liegt die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland bei 9-14 Fällen auf 100.000 Einwohnern pro Jahr, Tendenz steigend (Robert Koch-Institut 2012). Die Hodgkin-Lymphome (Hodgkin disease HD) sind mit 2,0-2,7 Neuerkrankungen deutlich seltener (Robert Koch-Institut 2012). NHL zeigen eine 5 Jahres-Überlebensrate von 50-60% (Collins 2006). Die 5-Jahresüberlebensrate bei HD liegt bei 90% (Kompetenznetz Maligne Lymphome 2008).

Wesentlich für die Heilungschancen sind zum einen ein exaktes initiales Staging zur Festlegung des Krankheitsstadiums und damit der Therapieintensität, zum anderen das Erkennen von residualer Erkrankung nach Abschluss der Therapie. Bei zweidrittel der Patienten mit Morbus Hodgkin (Reske 2003) und bei etwa 40% der Patienten mit aggressiven NHL (Surbone 1988) werden nach Beendigung der Chemotherapie noch residuale Lymphknoten (LK) gefunden. Aber nur 19% der HD Patienten mit residualen LK rezidivieren (Radford 1988).

Bei den NHL mit residualen LK finden sich in der Literatur unterschiedlich hohe Rezidivraten (Canellos 1988). In einer Untersuchung von Surbone an 241 Patienten mit aggressiven NHL zeigten nur 10% der Patienten mit residualen Raumforderungen (RF) vitales Gewebe in der Histologie, beziehungsweise ein Rezidiv im Verlauf (Surbone 1988), Fuks et al. fanden bei 20% der Patienten mit residualen Tumoren noch Resterkrankung, während Coiffer et al. keinen Unterschied in der Rezidivrate zwischen Patienten mit und ohne Resttumor fanden (Rankin 1999). Das gleiche Problem wurde bereits sehr gut für Hodentumore beschrieben. Einhorn et al. untersuchten 41 Patienten mit metastasierten Hodentumoren nach Beendigung der Chemotherapie. Die residualen RF wurden reseziert. Histologisch wurde nur in 15 von 41 Fällen vitales Tumorgewebe nachgewiesen (Einhorn 1981). Siekiera et al. geben bei fortgeschrittenen Seminomen 60% residuale RF nach Therapieende mit einer Rezidivrate von 10-15% an (Siekiera 2012; Motzer 1987; Puc 1996). Oechsle et al. und Hartmann et al. beschrieben bei den Nichtseminomen 40% residuale RF, bei denen sich histologisch in 15-20% vitales Tumorgewebe und in 30-40%

reifes Teratom nachweisen ließ, 40-50% zeigten Nekrose (Oechsle 2008; Hartmann 1997).

Erkrankung	Residuale RF nach Chemo	Histologisch maligne RF bzw. Rezidiv im Verlauf	Quellenangabe
Hodgkin Lymphome (n=110)	64%	19% Rezidive	(Radford 1988)
Aggressive NHL (n=241)	40%	10% pos. Histo. bzw. Rezidiv	(Surbone 1988)
(n=100)	38%	20% pos. Histo.	Fuks et al.(Rankin 1999)
(n=150)	27%	Ø Unterschied in Rezidivrate	Coiffer (Rankin 1999)
Hodentumore:			
Seminome	60%	10-15% Rezidive	(Siekiera 2012)
Nicht-Seminome (n=121)	40%	15-20% vitales Tumorgewebe	(Oechsle 2008)
		30-40% reifes Teratom	(Oechsle 2008) (Hartmann 1997)

Tab.1: Studien zur Anzahl der Pat. mit residualen RF nach Abschluss der Therapie und zur Histologie der RF bzw. Rezidivrate dieser Pat.
Histo.: Histologie; pos.: positive; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; n = Anzahl der Patienten in der Studie; RF: Raumforderungen

Prinzipiell ist also bei residualen Tumoren davon auszugehen, dass diese entweder vitales Tumorgewebe enthalten oder aus Nekrose bzw. Fibrose bestehen (Canellos 1988). Dies ist für die behandelnden Ärzte eine diagnostische Herausforderung, da in jedem Fall bei Vorliegen eines residualen Tumors die Entscheidung getroffen werden muss, ob der Patient weitere Therapie benötigt oder ob eine Verlaufskontrolle ausreichend ist.

Hilfreich für die Entscheidungsfindung sind bildgebende Verfahren wie Sonographie, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die im Abschlusstaging und in den Verlaufskontrollen eingesetzt werden. In unserer Studie sollen erste Daten zur Kontrastmittelsonographie (contrast enhanced ultrasound, CEUS) in dieser Fragestellung gewonnen werden.

2. Grundlagen

2.1 Erkrankungen

2.1.1 Non-Hodgkin-Lymphome

NHL stellen eine inhomogene Gruppe von Erkrankungen dar, deren Inzidenz seit 1970 jährlich um 2-4% steigt. Die Ursache für die steigende Inzidenz ist bisher unklar (Ekström-Smedby 2006; Chiu 2003). NHL treten damit etwa sechsmal häufiger auf als Hodgkin Lymphome und stehen weltweit in den Industrieländern an 7. Stelle der Krebserkrankungen (Ekström-Smedby 2006; Collins 2006). 90% der NHL entwickeln sich aus entarteten B-Zellen, nur 10% gehen aus T-Zellen oder Natürlichen-Killerzellen (NK-Zellen) hervor (Kompetenznetz Maligne Lymphome 2008). Erst seit 1994 gibt es ein einheitliches Klassifikationssystem der NHL, die WHO-Kriterien. Bis dahin verwendeten die Europäer die Kiel-Klassifikation, während in den USA mit der Real-Klassifikation gearbeitet wurde. Dadurch war die Durchführung und der Vergleich von Studien erschwert (Stein 2000). Die WHO-Klassifikation umfasst heute mehr als 50 verschiedene Lymphom Entitäten. 70% der NHL zeigen einen indolenten Verlauf und sind in der Regel nicht heilbar. 30% weisen einen aggressiven Verlauf auf, trotzdem besteht bei adäquater Chemotherapie eine 5-Jahresüberlebensrate von 50-60% (Collins 2006). Die in der aggressiven Gruppe am häufigsten vorkommenden NHL Entitäten sind:

- Diffus großzellige B-Zell-Lymphome
- Follikuläre Lymphome Grad III
- Mantelzell-Lymphome
- Burkitt-Lymphome

In der indolenten Lymphom Gruppe findet man am häufigsten:

- Follikuläre Lymphome Grad I,II
- Chronisch lymphatische Leukämien (CLL)

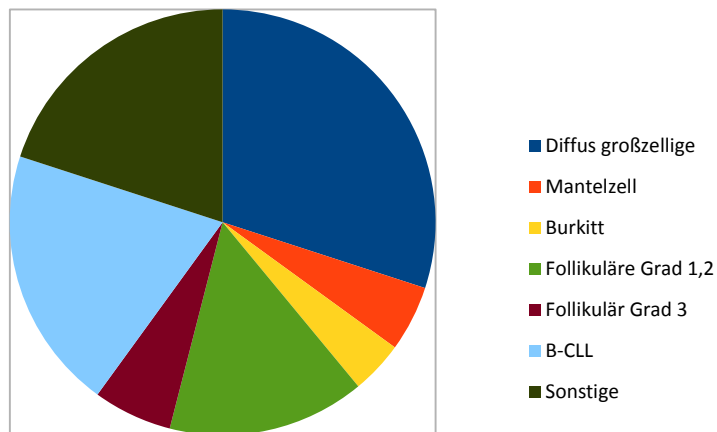


Abb. 1: Häufigkeit von Non-Hodgkin-Lymphom Subgruppen, nach (International Lymphoma Study Group 1997; Kompetenznetz Maligne Lymphome 2008)

Alle anderen Subtypen sind wesentlich seltener. Das aggressive diffus-großzellige Lymphom und das follikuläre Lymphom stellen somit den Hauptteil aller NHL (Kompetenznetz Maligne Lymphome 2008). Das follikuläre Lymphom wird anhand des histologischen Zentroblasten Anteils zusätzlich in Grad 1, 2, 3a und 3b unterteilt, wobei das follikuläre Lymphom Grad 3b einen aggressiven Verlauf zeigt und daher den aggressiven NHL zugerechnet wird (Dreyling 2011; Wahlin 2012). Klinischer Verlauf, Therapie, und Prognose sind für die einzelnen Entitäten extrem unterschiedlich (Ekström-Smedby 2006; Morton 2008). Zur Abschätzung der Prognose wird bei den aggressiven Lymphomen der Internationale Prognoseindex (IPI) angewandt, der sich aus 5 klinischen Parametern errechnet:

1. Alter > 60J,
2. Karnofsky Index < 80%,
3. Stadium > II,
4. mehr als eine extranodale Manifestation,
5. LDH-Wert über der Norm

Für die follikulären Lymphome und Mantelzell-Lymphome existieren gesonderte Prognoseindizes (FLIPI, MIPI), die ebenfalls aus einfachen klinischen Parametern bestimmt werden können (Viardot 2012). Die biologische Inhomogenität der Gesamtgruppe, die sich im klinischen Verlauf, dem Ansprechen auf die Therapie und in der Prognose widerspiegelt, findet sich auch in der Diagnostik, insbesondere in der PET wieder. Die Tracer Aufnahme (meist FDG, s.2.2.4) ist von der Histologie der Lymphome abhängig. Während

Hodgkin-, Burkitt-, diffus-großzellige, folliculäre Grad 3 und lymphoblastische Lymphome eine gute Tracer Aufnahme haben und die Sensitivität der Untersuchung bei 95-100% liegt, zeigen indolente Lymphome wie z.B. Marginalzonenlymphome eine deutlich geringere Aufnahme und damit auch eine deutlich niedrigere Sensitivität (Baba 2011; Yasuhiro 2011). Noch weitgehend unklar ist die Rolle der PET bei den T-Zell-Lymphomen (Ansell 2012). 10-15% der NHL sind T-Zell oder NK-Zell-Lymphome, deren Untergruppen wiederum ein inhomogenes biologisches Verhalten zeigen. Es gibt wenige Studien, mit kleinen Patientenzahlen, die die Rolle der PET bei T-Zell und NK-Zell-Lymphomen untersucht haben. Während die peripheren T-Zell-Lymphome vom anaplastischen, angioimmunoblastischen und die vom nicht näher spezifizierbaren Typ eine gute Tracer Aufnahme zeigen, ist die Methode für kutane T-Zell-Lymphome aufgrund der ungenügenden Tracer Aufnahme ungeeignet (Armitage 2012; Zinzani 2011).

Zum Kontrastmittelverhalten der einzelnen NHL Entitäten in der CEUS liegen keine Daten vor. Es ist jedoch zu vermuten, dass die einzelnen Subtypen auch in der CEUS ein unterschiedliches Verhalten zeigen.

2.1.2 Hodgkin-Lymphome

Hodgkin Lymphome (HD) nehmen unter den malignen Erkrankungen aufgrund der guten therapeutischen Optionen und der Prognose eine Sonderstellung ein. Die Prognose von HD konnte in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert werden. Die Heilungsrate liegt bei 80-90% je nach initialem Tumorstadium (German Hodgkin Study Group; Eichenauer 2011). Die exzellente Heilungschance der HD geht allerdings mit einer hohen Rate an therapiebedingter Toxizität und Sekundärneoplasien einher. Der erste Erkrankungsgipfel liegt in der Adoleszenz und es sind insbesondere die Patienten von den Spätfolgen der Behandlung betroffen, die bei Diagnosestellung unter 30 Jahren sind. Das kumulative Risiko in 20-25 Jahren eine sekundäre maligne Erkrankung zu entwickeln beträgt 24-28%, wobei dies im Wesentlichen auf die Strahlentherapie zurückzuführen ist. Es muss natürlich berücksichtigt werden, dass viele Patienten, deren Daten in die Untersuchungen eingeflossen waren, eine Radiatio mit älteren Geräten,

Methoden und in der Regel ausgedehnten Strahlenfeldern erhalten hatten (Evens 2008). Die Rate an sekundären Leukämien liegt bei 3,3% nach 10 Jahren (Tucker 1988) und die für sekundäre NHL bei 4-5% (van Leeuwen 1994).

Ziel der aktuellen Hodgkin Studien der German Hodgkin Study Group (GHSg) ist es, die Toxizität der Therapien zu reduzieren bei gleichbleibend hohen Heilungsraten. Es gilt frühzeitig zu differenzieren zwischen Patienten, die auch mit einer weniger intensiven Chemotherapie geheilt werden können und jenen, die eine intensive Therapie benötigen. Zudem wird in den neuen Hodgkinstudien evaluiert, ob in allen Fällen bei Vorliegen einer residualen RF im Abschlussstaging eine Strahlentherapie notwendig ist (Engert 2012; German Hodgkin Study Group). Es gibt zahlreiche Studien zur Aussagekraft der PET im Staging, Zwischenstaging, und Abschlussstaging bei Hodgkin Lymphomen. Da wir in unserer Studie residuale Raumforderungen nach Therapieabschluss untersuchen, möchte ich nur auf die Daten im Abschlussstaging näher eingehen. Im Abschlussstaging von HD erreicht die PET hinsichtlich der Dignität einen negativen Vorhersagewert (negative predictive value, NPV) von 80-85% und einen positiven Vorhersagewert (positive predictive value, PPV) von 60-70% (Juweid 2011; Bodet-Milin 2013; Connors 2011; Terasawa 2007). Die Sensitivität wird in den Studien mit 84%, die Spezifität mit 90% angegeben (Connors 2011).

In der HD-15-Studie, die von 2003-2008 durchgeführt wurde, hat die deutsche Hodgkin Lymphom Gruppe (GHSg) Therapiestrategien für fortgeschrittene Stadien geprüft. Neben drei Chemotherapie Strategien wurde untersucht, ob Patienten mit einem PET-negativen Restbulk eine Strahlentherapie benötigen oder nicht (s. Abb.2). 739 Patienten mit einem Resttumor > 2,5 cm wurden mit der PET untersucht. PET-positive Patienten erhielten eine Radiatio, bei den PET negativen Patienten wurde die Therapie direkt beendet. Nur 24 von 529 Patienten mit einem negativen PET Ergebnis zeigten innerhalb von 12 Monaten ein Rezidiv oder einen Progress. Der NPV lag bei 94,1%. Die Patienten mit einem Resttumor > 2,5 cm und einer negativen PET hatten die gleiche Prognose, wie Patienten mit einer kompletten Remission im CT (Engert 2012). In der aktuell laufenden Nachfolgestudie der GHSg (HD 18) wird untersucht, ob mit Hilfe der PET im Zwischenstaging die weitere Therapie stratifiziert werden

kann. Auch die Studien für frühe und mittlere Krankheitsstadien der GHSG (HD16 und HD17) prüfen gerade, ob es sinnvoll ist die Intensität einer Therapie von dem Ergebnis einer Interims-PET abhängig zu machen.

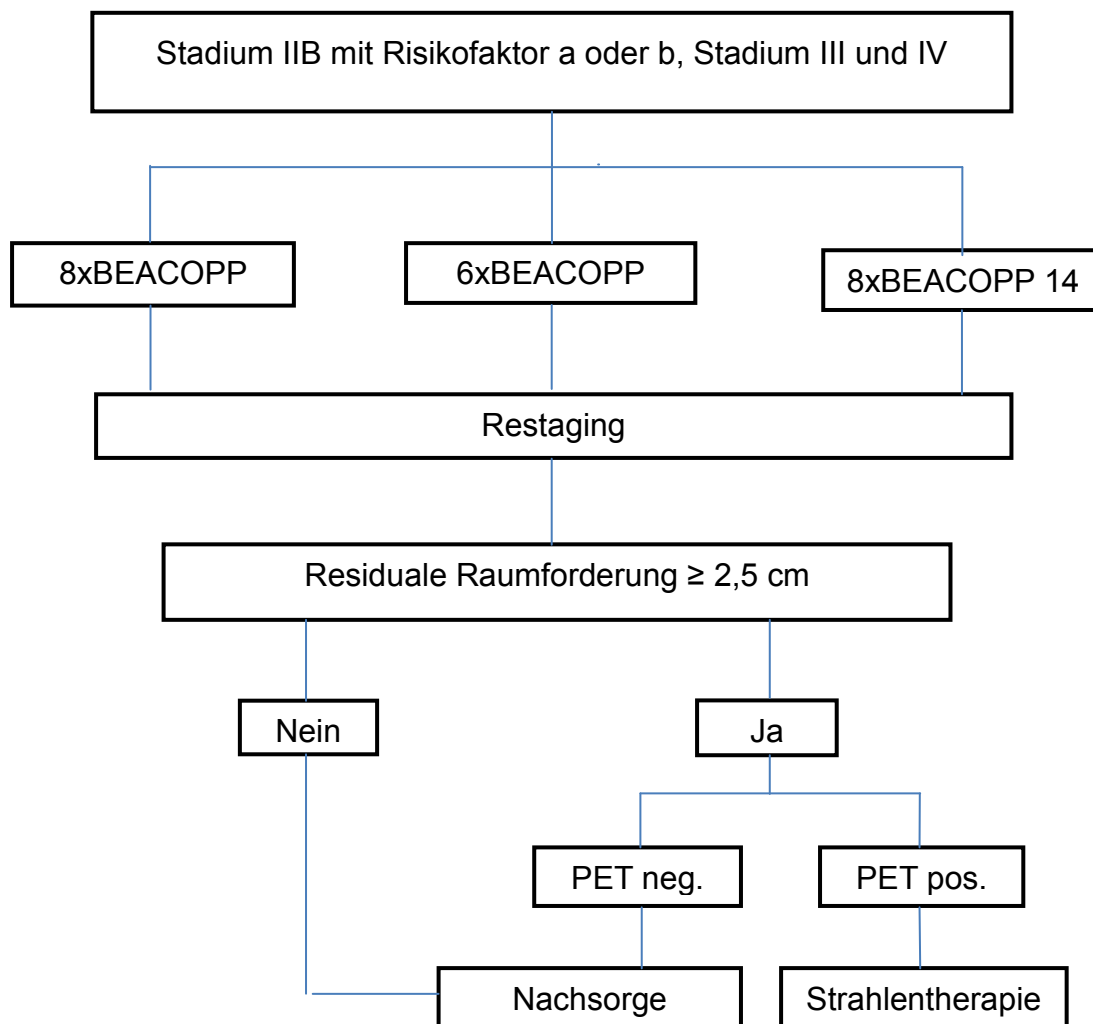


Abb. 2: aus der HD 15 Studie der GHSG, Studiendesign für fortgeschrittene Stadien bei M.Hodgkin. BEACOPP= Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednisolon. PET: Positronen-Emissions-Tomographie

2.1.3 Hodentumore

Hodentumore gehören mit einer Inzidenz von 6/100.000 in den Industrieländern zu den seltenen Tumoren, stellen aber die häufigste Krebserkrankung der Männer zwischen 20 und 40 Jahren dar. 40% der Hodentumore sind histologisch Seminome, 60% Nicht-Seminome. Sie lassen sich in allen Stadien gut therapieren und zeigen eine Heilungsrate von 95% (Brunereau 2012; Albers 2008). Die Heilungsrate ist zum einen abhängig vom Stadium der Erkrankung

und vom histologischen Subtyp, zum anderen jedoch auch vom exakten initialen Staging, von adäquater Therapie und von sorgfältigen Nachsorgeuntersuchungen (Albers 2008). In der initialen Untersuchung einer skrotalen Raumforderung reicht neben der Bestimmung der für Keimzelltumore typischen Tumormarker β -HCG und AFP, eine B-Bildsonographie des Hodens aus um eine Operationsindikation festzulegen. Sie zeigt eine Sensitivität von 100% (Albers 2008). Bildgebende Verfahren wie CT oder MRT bringen in diesem Fall keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn, da die exakte Tumorausbreitung innerhalb des Skrotums nur histologisch bestimmt werden kann. Im initialen Staging zur Feststellung von Lymphknotenbefall und Metastasierung hingegen gilt die CT als Standarduntersuchung (Schmoll 2010a, 2010b; Albers 2008). Der Lymphabflussweg aus dem Skrotum führt über den Samenstrang in die retroperitonealen LK, sodass diese in der Regel als Erste von einer Metastasierung betroffen sind. Die Spezifität der CT Untersuchung erreicht 100%, wenn man LK erst ab einer Größe > 1 cm als maligne wertet. Die Sensitivität ist jedoch mit 37% gering, weil Mikrometastasen nicht erfasst werden können (Brunereau 2012). Dies führt im Stadium I dazu, dass 15-20% okkulten Metastasen beim Seminom bzw. 30% beim Nicht-Seminom nicht erkannt werden (Albers 2008). Da die Therapiestrategie von der LK Metastasierung abhängt, bleibt die diagnostische Situation unbefriedigend. Leider konnte die PET in dieser Fragestellung auch zu keiner Verbesserung der Ergebnisse führen. In einer deutschen Multicenterstudie erreichte das PET/CT nur einen NPV von 78% (Müller 2012), eine englische Studie wurde wegen hoher Rezidivraten der PET-negativen Patienten abgebrochen (Huddart 2007). Daher bleibt es bei unauffälligem CT Befund bei den derzeitigen Therapieempfehlungen. Man führt entweder engmaschige Kontrollen durch, um Rezidive frühzeitig zu erkennen, oder es wird eine prophylaktische Strahlen- oder Chemotherapie appliziert und damit ein Teil der Patienten übertherapiert. In den höheren Stadien hingegen wird das Ausmaß der Metastasierung durch die CT und bei Verdacht auf Knochen- oder Hirnmetastasen weiterführende Maßnahmen wie Knochenszintigraphie oder MRT Schädel gut erfasst (Brunereau 2012).

Ebenfalls unbefriedigend ist die Situation nach Beendigung der Chemotherapie im Abschlussstaging. In den fortgeschrittenen Stadien bleiben zwar in 60% residuale RF bei den Seminomen zurück, davon rezidivieren jedoch nur 10-15%

(Siekiera 2012). Bei den Nichtseminomen finden sich nach Abschluss der Therapie in 40% der Fälle noch residuale RF. Histologisch zeigen diese in 40-50% Nekrose, in 15-20% vitales Tumorgewebe und in 30-40% reifes Teratom (Oechsle 2008). Wie klinisch mit diesen Resttumoren verfahren werden sollte, wird kontrovers diskutiert. Auf der einen Seite birgt die Resektion dieser Resttumoren die Gefahr operationsbedingter Komplikationen und ist bei einem Teil der Patienten nicht notwendig, auf der anderen Seite soll die Gefahr eines Rezidivs minimiert werden. Ob mit Hilfe der PET die Patienten herausgefiltert werden können, die von einer Operation profitieren, bzw. bei denen auf eine Operation verzichtet werden kann, wurde in einigen Studien untersucht. Bei den nichtseminomatösen Tumoren konnte eine von Oechsle et al. durchgeführte Multicenterstudie für die PET lediglich eine Sensitivität von 70%, eine Spezifität von 48%, einen NPV von 51% und einen PPV von 59% ermitteln. Die PET zeigte damit keine Verbesserung der diagnostischen Treffsicherheit verglichen mit CT und Tumormarker Bestimmung (Oechsle 2008). Die Studie konnte damit die in der Vorgängerstudie von Kollmannsberger et al. erreichte Sensitivität von 70%, Spezifität 92%, NPV von 62% und PPV von 91% nicht bestätigen (Kollmannsberger 2002). Aktuell bleibt daher die Residualtumorresektion bei Resttumoren > 1 cm Durchmesser beim Nicht-Seminom Standard (Schmoll 2010b; Beyer 2013).

Auch bei den Seminomen sind die Ergebnisse der PET Studien in dieser Fragestellung nicht einheitlich, zeigen aber deutlich bessere Werte. Müller et al. fassten in einer Metaanalyse 4 kleinere Studien zusammen und kamen auf eine Spezifität von 92%, eine Sensitivität von 72%, einen PPV von 70% und einen NPV von 93%, das CT lag bei 59%, 63%, 28% und 86% (Müller 2011). Die dritte „European Consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer“ empfiehlt bei Seminomen mit Resttumoren > 3 cm eine PET-CT durchzuführen und bei negativem PET unabhängig von der Größe des Resttumors den Patienten nur nach zu sorgen. Bei positivem PET ist die Situation aufgrund des deutlich niedrigeren PPV nicht eindeutig, daher sollten die Patienten entweder biopsiert oder engmaschig bildgebend kontrolliert werden (Beyer 2013). Die ESMO Guidelines empfehlen bei Seminomen mit Resttumoren > 3 cm die Durchführung eines PET und bei Positivität die Resektion. Bei Tumoren < 3 cm werden Kontrollen empfohlen (Schmoll 2010a).

Aufgrund der häufig auftretenden aber gut therapierbaren Rezidive und der Möglichkeit von Spätrezidiven nach 5 Jahren werden bei den Patienten mit Hodentumoren häufiger als bei anderen Tumorentitäten Computertomographien, vor allem CT Abdomen durchgeführt. Es summiert sich daher eine nicht unbedenkliche Strahlenbelastung und dies in einer meist jungen Patientenpopulation (Heidenreich 2010; Krege 2011). Eine Reduktion der Strahlenbelastung durch Involvierung weniger strahlenbelastender Untersuchungsverfahren, wie CEUS wäre daher wünschenswert. Aktuell liegen bezüglich des Stagings und der Nachsorge, insbesondere in der Kontrolle von residualen Tumoren, keine veröffentlichten Studien zur CEUS vor. Lediglich zur Diagnostik von skrotalen RF wurde eine kleine Studie veröffentlicht, die bei Malignität der RF eine Hypervaskularität nachweisen konnte (Lock 2011).

2.2 Diagnostik

2.2.1 Sonographie

B-Bild-Sonographie von Lymphknoten:

In der B-Bildsonographie werden hochenergetische Schallwellen, oberhalb des für den Menschen hörbaren Bereiches eingesetzt. Dabei macht man sich zunutze, dass Schallwellen Flüssigkeiten problemlos durchdringen können und von Körpergeweben unterschiedlich stark reflektiert und gestreut werden. Dies bezeichnet man als die Echogenität eines Gewebes. Der Schallkopf gibt die Schallwellen gebündelt an das Gewebe ab und empfängt die zurückkehrenden Echos. Diese werden dann elektronisch zu einem Videobild konvertiert, wobei die Echos in der Regel als weiße Flecken auf schwarzem Hintergrund dargestellt werden (Squire/Novelline 1993).

LK sind normalerweise 2-20 mm groß, weisen eine ovale Form auf und sind von einer bindegewebigen Kapsel umgeben, von der Septen ins Innere des Lymphknotens ziehen. Im Bereich des Cortexes ist der LK sehr zellreich und die Lymphozyten sind in Lymphfollikeln zusammengelagert. Dieser Bereich stellt sich, in der B-Bildsonographie, bei gesunden LK echoarm dar. Der Lymphknotenhilus korreliert histologisch mit der zentralen Pulpa und beinhaltet die Sinusoide, ein durch Retikulumzellen gebildetes dreidimensionales

Maschenwerk, das für die sonographisch erhöhte Echogenität des Hilus verantwortlich ist (Vassallo 1992).

Es gibt mehrere Kriterien, die auf die Malignität eines LK hinweisen können. Eines der Kriterien ist, dass maligne LK eine eher runde Form annehmen. Legt man fest, dass ein LK dann als maligne gilt, wenn das Verhältnis von Längen zu Breitendurchmesser < 2 ist, so zeigen Studien in der Diagnostik vergrößerter LK mit der B-Bildsonographie eine Sensitivität von 81% - 95% und eine Spezifität von 67% - 96% (Vassallo 1992). Steinkamp et al. untersuchten 285 Patienten mit 730 vergrößerten zervikalen LK. Mit einer Treffsicherheit von jeweils 95% konnten LK mit einem Längen/Breitenquotienten (L/B) < 2 als maligne und LK mit einem L/B Quotienten > 2 als benigne erkannt werden (Steinkamp 1995). Histologisch findet man als Ursache der Rundung maligner LK die fokale Infiltration durch den Tumor, während inflammatorische Erkrankungen den gesamten LK betreffen und daher die Form erhalten bleibt (Vassallo 1992).

Als weiteres Malignitätskriterium gilt der Verlust der Echogenität des Hilus (Hiluszeichen). In der bereits o. g. Studie fand Vassallo bei 81% der malignen LK ein fehlendes Hiluszeichen, während sich in 86% der benignen LK der Hilus echogen darstellte (Vassallo 1992). Die Ergebnisse wurden durch zahlreiche Studien bestätigt (Ahuja 2004; Khanna 2011; Tregnaghi 1996; Toriyabe 1997). Zudem wird in einigen Studien die exzentrische Rindenverbreiterung als Malignitätszeichen gewertet. In der Studie von Vassallo mit $n = 94$ untersuchten LK wurde eine exzentrische Rindenverbreiterung nur bei malignen LK nachgewiesen (Vassallo 1992).

Aus mehreren Gründen ist die B-Bildsonographie für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit weniger geeignet. Die genannten Malignitätskriterien wurden vorwiegend an peripheren LK untersucht und können nicht auf abdominale LK übertragen werden (Görg 1996). In einer Studie von Hocke et al. zeigte sich bei Anwendung der o.g. Kriterien in der Endosonographie bei mediastinalen und abdominalen LK nur eine Spezifität von 86% und eine Sensitivität von 60% (Hocke 2008). Bei malignen Lymphomen ist die Verringerung des L/B Quotienten der befallenen LK weniger ausgeprägt (Khanna 2011) bzw. bei bis zu 20% nicht vorhanden (Mende 1997). Zudem wurden die meisten Studien an unbehandelten Patienten durchgeführt. Chemo-

und Strahlentherapie verändert bei Ansprechen die LK und führt zur Zunahme der Echogenität und Homogenität (Mende 1997). Die Kriterien können demnach nicht ohne Einschränkung auf residuale LK nach Abschluss der Therapie angewendet werden.

Auffallend ist, dass in den neueren Studien die Spezifität und Sensitivität der B-Bildsonographie meist deutlich schlechter war, wenn sie mit anderen bildgebenden Verfahren im Vergleich untersucht wurde.

Dopplersonographie:

Eine Weiterentwicklung der B-Bildsonographie ist die Dopplersonographie, mit der die Perfusion eines Gewebes dargestellt wird. Im Dopplerultraschall wird die Frequenzänderung der von einem bewegten Objekt reflektierten Schallwellen gemessen, in diesem Zusammenhang, von den korpuskularen Bestandteilen des Blutes (Cosgrove und Lassau 2010). Es können somit Gefäßstrukturen in Geweben dargestellt werden.

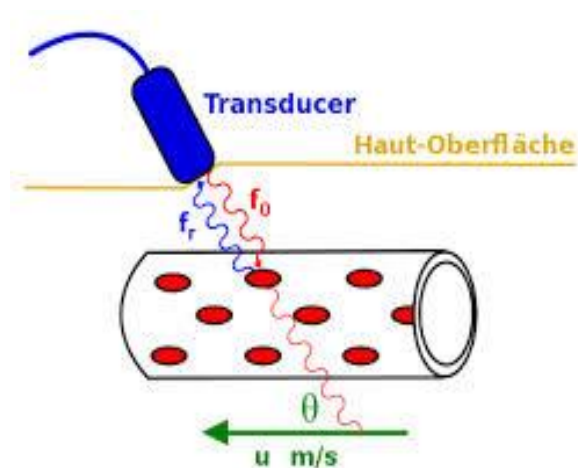


Abb.3 aus Wikimedia: Prinzip der Dopplersonographie

Die Blutgefäße treten bei gesunden LK im Hilus ein, verzweigen sich in den Trabekeln und laufen zu den Rindenfollikeln, die durch zirkuläre Gefäße stark vaskularisiert sind. Schon bei kleinen malignen Tumoren kommt es zur Ausschüttung von Angiogenesefaktoren mit Zunahme der Gefäßneubildung und Veränderung der Gefäßarchitektur (Wu 1998). Durch Verdrängung der Gefäße bei Infiltration kann sich der Gefäßverlauf zusätzlich verändern (Steinkamp 2002).

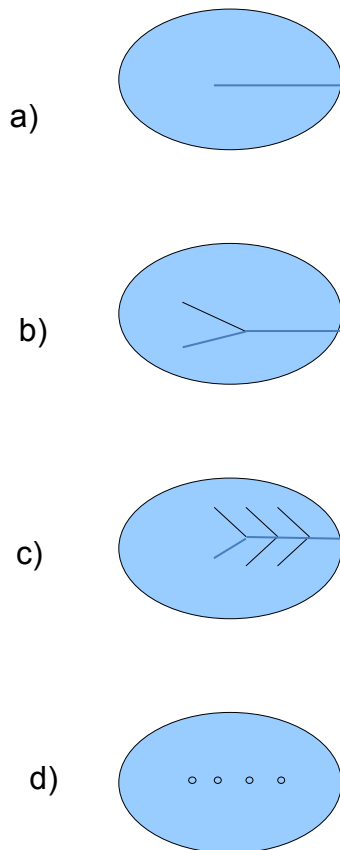
Tschammler et al. zeigten 8 typische Vaskularisationsmuster von LK auf:

- Hilusgefäße,
- Gefäße parallel zur Längsachse des LK,
- vom Längsgefäß in die Peripherie abgehende Gefäße
- und kleine zentrale Gefäßanschnitte

sind typisch für benigne LK, während

- Gefäßverlagerung,
- aberrante Gefäße die einen Winkel von $> 30^\circ$ zur Oberfläche bilden,
- Perfusionsausfälle und
- subkapsuläre Gefäße typisch für maligne LK sind

Reaktive Lymphknoten



Maligne Lymphknoten

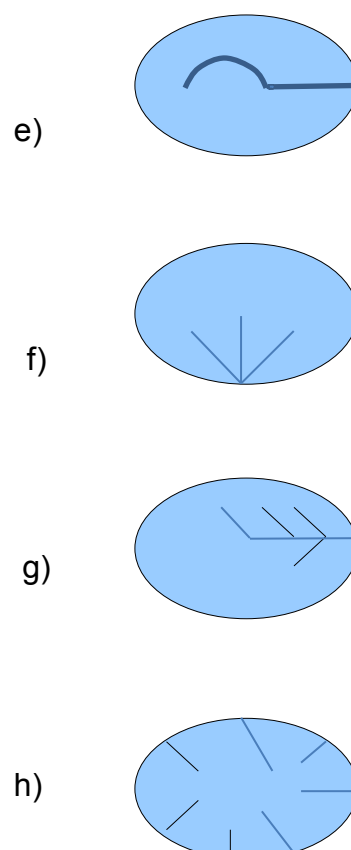


Abb. 4: Skizze Vaskularisationsmuster von LK nach Tschammler (Tschammler 1998) a) Hilusgefäße b) Gefäße parallel zur Längsachse des LK c) vom Längsgefäß in die Peripherie abgehende Gefäße d) kleine zentrale Gefäßanschnitte e) Gefäßverlagerung f) aberrante Gefäße die einen Winkel von $> 30^\circ$ zur Oberfläche bilden g) Perfusionsausfall h) subkapsuläre Gefäße; LK: Lymphknoten

Bei Anwendung dieser Vaskularisationsmuster konnten Tschammler et al. mit einer Spezifität von 77% und einer Sensitivität von 96% maligne von benignen LK unterscheiden (Tschammler 1998). Auch andere Autoren konnten mit Hilfe von Vaskularisationsmustern benigne von malignen peripheren LK mit einer Sensitivität von 67-96% und einer Spezifität von 76-100% differenzieren (Wu 1998; Ying 2004; Steinkamp 2002; Ahuja 1996). Einschränkend muss gesagt werden, dass sich die o. g. Untersuchungen vorwiegend auf periphere LK beziehen und nicht auf abdominelle oder mediastinale LK übertragen werden können. Mit zunehmender Gefäßtiefe lassen sich Gefäßstrukturen schlechter darstellen (Neumann-Silkow 2010). Außerdem ist die Dopplersonographie an die Fließgeschwindigkeit des Blutes gekoppelt. Langsamer Blutfluss wie z. B. kapillarer Blutfluss kann in der Dopplersonographie nicht erfasst werden (Görg 2006; Cosgrove und Lassau 2010).

Eine neuere Entwicklung ist die Power Dopplersonographie, die im Vergleich zum farbkodierten Doppler auch langsamere Flüsse in kleinen Gefäßen darstellen kann. Eine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität in Bezug auf LK-Untersuchungen konnte aber nicht nachgewiesen werden (Ahuja 2004; Ying 2004). Zur Diagnostik speziell abdomineller LK gibt es wenige Untersuchungen. Neumann-Silkow und Görg konnten in einer kleinen Studie nachweisen, dass Perfusionsausfall, aberrante Gefäße und subkaspuläre Gefäße signifikant häufiger bei malignen abdominellen LK auftreten, während Hilusgefäße ein typisches Vaskularisationsmuster bei benignen LK darstellen. Liegt ein typisch malignes Perfusionsmuster vor, sind Sensitivität und Spezifität bei 67%. Im Vergleich zu Untersuchungen an peripheren LK ist der Anteil der LK ohne Perfusionsnachweis deutlich höher (31% vs. 10-20%) vermutlich, da die Gefäße bei zunehmender Gewebetiefe weniger gut detektiert werden können (Neumann-Silkow 2010).

Größere Studien zur Dopplersonographie residualer LK nach Abschluss der Therapie liegen nicht vor.

Ein Grund für die insgesamt unbefriedigende Sensitivität der Dopplersonographie könnte sein, dass der Gefäßumbau erst im Verlauf der Tumorentwicklung eintritt und somit Tumore im frühen Stadium nicht erfasst werden können. Lymphome zeigen im Vergleich zu LK Metastasen solider Tumore weniger häufig die typischen Vaskularisationszeichen für Malignität (Wu

1998; Ying et al. 2004). Letztlich kann in 10-20% der peripheren LK keine Perfusion dargestellt werden. Histologisch zeigen sich bei einem Teil dieser LK dennoch kleine Blutgefäße, und zwar sowohl in den Malignen als auch in den Benigen. Der andere Teil der malignen LK zeigt histologisch Nekrose oder Keratinization im gesamten LK (Steinkamp 2002).

Kontrastmittelsonographie (CEUS):

Die Dopplersonographie hat entscheidende Einschränkungen. Sie misst Frequenzänderungen die durch Bewegung des Objektes, in unserem Fall Blutkörperchen, entstehen. Bei sehr niedriger Flussgeschwindigkeit ist die Frequenzänderung so gering, dass sie nicht von der Frequenzänderung der Gewebewegung unterschieden werden kann, die durch Herzschlag und Atmung entsteht. Das heißt eine Darstellung kapillarer Flüsse mit kleinem Volumen und langsamer Fließgeschwindigkeit, wie sie häufig durch die Veränderung der Gefäßstruktur in Tumoren vorkommt, ist nicht möglich (Görg 2006; Cosgrove 2010; Lassau 2010). Durch die Entwicklung der CEUS konnte diesbezüglich eine deutliche Verbesserung erreicht werden.

Seit Beginn dieses Jahrhunderts werden Kontrastmittel in der Sonographie eingesetzt. Die Kontrastmittel bestehen aus 1-10 µm großen gasgefüllten Bläschen. Das heute am häufigsten verwendete Kontrastmittel Sono-Vue besteht aus Schwefelhexafluorid mit einer Phosphorlipidhülle. Die Größe der Mikrobläschen entspricht der Größe der Erythrozyten. Dadurch sind sie gut kapillargängig und diffundieren nicht ins Interstitium im Gegensatz zu Röntgenkontrastmitteln, die aufgrund ihrer ionischen Eigenschaften ins Gewebe übertreten können. Das Wirkungsprinzip der Kontrastmittelbläschen besteht in der Schaffung vieler Grenzflächen mit hoher Echogenität. Die echogenen Eigenschaften der Mikrobläschen hängen vom Schalldruck (mechanischer Index = MI) ab. Bei niedrigem Schalldruck wird die Schallwelle passiv mit der gleichen Wellenlänge zurückgestreut, mit der sie beschallt wurden (lineares Verhalten), bei etwas höheren Schalldrücken fangen die Mikrobläschen an in ihrer Resonanzfrequenz zu schwingen. Die während der Oszillation ausgesendeten Echosignale sind nicht-linear, da die Kompression zu asymmetrischen Änderungen des Bläschen Volumens führt. Diese nichtlinearen Signale werden bei Sono-Vue zur Bildgestaltung genutzt. Dabei wird die Untersuchung mit einem niedrigen mechanischen Index durchgeführt. Der

mechanische Index ist der Quotient aus maximalem negativen Schalldruck und Quadratwurzel der Schallfrequenz. Durch Verwendung eines niedrigen Schalldrucks oszillieren die Mikrobläschen unter Aussendung der Signale so anhaltend, dass die Untersuchung mit kontinuierlicher Beschallung und kontinuierlicher Darstellung der Parenchym Durchblutung durchgeführt werden kann. Die Kontrastmittel verstärken die Rückstreuung der Ultraschallsignale und erhöhen damit die Echogenität des Blutes. Wird der Schalldruck weiter erhöht, werden die Mikrobläschen instabil und zerstört (Görg 2006). Die Lipidhülle der Bläschen wird metabolisiert und das Gas über die Lunge abgeatmet (Schöppler 2012). Die Risiken der Kontrastmittelgabe sind gering. Sonographische Kontrastmittel sind nicht nephrotoxisch und interagieren nicht mit der Schilddrüse, sodass keine Laborparameter vor der Untersuchung bestimmt werden müssen. Die Gefahr einer anaphylaktischen Reaktion ist kleiner als 0,002% und damit deutlich geringer als bei Röntgenkontrastmitteln (Piscaglia 2012; Heidenreich 2010). Es gibt Daten aus in vitro Versuchen und aus Modellen mit kleinen Tieren, dass es bei Gabe von Kontrastmitteln zur Hämolyse und zur Ruptur von Mikrogefäßen kommen kann. Dies gilt es in besonderen Fällen, beispielsweise bei Untersuchung von Auge oder Gehirn, zu berücksichtigen (Piscaglia 2012).

Es liegen mittlerweile zahlreiche Studien zur CEUS bei sehr unterschiedlichen Indikationen vor. Die CEUS ist gut etabliert in der Bildgebung zur Diagnostik fokaler Leberläsionen. Anhand der unterschiedlichen Vaskularisationsmuster können hepatozelluläre Karzinome, Metastasen, Hämangiome, fokale noduläre Hyperplasien und Regeneratknoten unterschieden werden (Claudon 2008, Catala 2007). In der Studie von Catala et al. findet sich bezüglich der Diagnose fokaler Leberläsionen eine Sensitivität von 91%, eine Spezifität von 90% und eine diagnostische Treffsicherheit von 91%. Im Vergleich liegt die Sensitivität, Spezifität und diagnostische Treffsicherheit der CT in dieser Fragestellung bei 88%, 89% und 88% (Catala 2007). Weitere Studien bestätigten diese Ergebnisse (Leen 2006; Celli 2007; Dietrich 2006; Piscaglia 2007). In einer großen Multicenterstudie der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) wurden 1349 fokale Leberherde mit Kontrastmittelsonographie untersucht, hier zeigte sich eine Sensitivität von 95,8%, eine Spezifität von 83,1%, ein PPV von 88,2% und ein NPV von 93,7% (Bernatik 2010; Claudon 2013).

Die Datenlage zur Diagnostik fokaler RF anderer Organe ist weniger gesichert (Dietrich 2011; Claudon 2008). Erste Studien konnten zeigen, dass anhand des Vaskularisationsmusters fokale Läsionen im Pankreas in zystische und solide RF unterteilt werden können. Dabei werden mit einer Treffsicherheit von 87,8% Adenokarzinome und von 97,1% zystische Tumore diagnostiziert (D'Onofrio 2012).

In der Diagnostik von fokalen Milzläsionen konnte die CEUS im Vergleich zur B-Bildsonographie eine Verbesserung von Sensitivität, Spezifität und diagnostischer Treffsicherheit (91,1%, 95,0%, 92,0% vs. 75,0%, 84,2%, 77,3%) aufweisen (Yu 2012). Eine weitere Studie bezüglich dieser Fragestellung bewies die Gleichwertigkeit von CEUS und CT (Chiavaroli 2011). Picardi konnte in einer prospektiven Studie zeigen, dass hinsichtlich eines Milzbefalls bei M. Hodgkin die Sensitivität der CEUS der von CT und PET deutlich überlegen ist (Picardi 2009; Weskott 2012).

Während in älteren Studien zur CEUS in der Lymphknotendiagnostik kein Unterschied der diagnostischen Genauigkeit im Vergleich zur Doppler-Sonographie beschrieben wurde (Schulte-Altedorneburg 2003), zeigen neuere Studien eine Verbesserung. Die Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit lagen hier in der Untersuchung peripherer LK bei 84%, 79% und 80% (Piscaglia 2012; Rubaltelli 2010; Schmid-Wendtner 2002; Steppan 2010; Stoeckelhuber 2006). In diesen Studien wurden allerdings LK nur in speziellen klinischen Settings untersucht, z.B. bei Kopf-Hals-Tumoren, Brustkrebs oder Malignen Melanomen und die Werte lassen sich nicht generell auf vergrößerte LK übertragen. Demgegenüber konnte Sleisova in einer prospektiven Studie zur Diagnostik von vergrößerten peripheren LK bei bisher noch unklarer Erkrankung typische Vaskularisationsmuster nachweisen, mit deren Hilfe maligne LK gut diagnostiziert werden konnten. Im Gegensatz zu anderen Autoren (Yu 2010), die bei Lymphomen verschiedene Vaskularisationsmuster fanden und postulierten, dass die Untersuchungsmethode für diese Krankheitsentitäten vermutlich nicht geeignet sei, stellten sich in dieser Studie die NHL und HD mit einem typischen Vaskularisationsmuster dar und nur ein LK von 60 Lymphomen wurde falsch negativ interpretiert (Sleisova 2013).

Insgesamt konnten Sleisova et al. eine verbesserte Sensitivität (98,0%) und einen verbesserten NPV (90,0%) der CEUS im Vergleich zur B-Bildsonographie

(72,0%, 42,9%) und zur Dopplersonographie (73,0%, 42,6%) nachweisen. Der PPV war für alle drei Untersuchungsmethoden etwa gleich (86,7% vs. 85,7%, vs. 84,9%), die Spezifität für die CEUS (54,5% vs. 63,6%, vs. 60,6%) etwas schlechter (Slaisova 2013).

In der oben genannten Studie fand sich bei den Lymphomen ein intensives homogenes Enhancement in der parenchymalen Phase der CEUS (Slaisova 2013). Spricht das Lymphom auf eine Chemotherapie an und das vitale Tumorgewebe wandelt sich in fibrotisches oder nekrotisches Gewebe um, kann vermutet werden, dass die Vaskularisation abnimmt und in der CEUS ein vermindertes bzw. fehlendes Enhancement zu finden ist. Größere Studien zum Kontrastmittelverhalten von lymphatischen Resttumoren nach Abschluss der Therapie liegen nicht vor.

	Sensitivität	Spezifität	Quelle
Fokale Leberläsionen	91.0%	90.0%	(Catala 2007)
Fokale Leberherde Multicenterstudie	95,8%	83,1%	(Bernatik 2010; Claudon 2013)
Fokale Milzläsionen	91,1%	95.0%	(Yu 2012)
Periphere LK in besonderen klinischen Settings	84.0%	79.0%	(Piscaglia 2012; Rubaltelli 2010; Schmid-Wendtner 2002; Steppan 2010)
Periphere LK bei unklarer Primärerkrankung	98.0%	54,5%	(Slaisova 2013)

Tab .2: Studien zur Spezifität und Sensitivität der Kontrastmittelsonographie in unterschiedlichen diagnostischen Fragestellungen;
LK: Lymphknoten

In einer kleinen Studie konnten CAO et al. bei Brustkrebs erkrankten Frauen unter neoadjuvanter Chemotherapie nachweisen, dass die CEUS bei einer verminderten Vaskularisation eine Abnahme des Kontrastmittelenhancements zeigt und dies mit einem Ansprechen der Therapie einhergeht (Cao 2012).

Zur CEUS im Therapiemonitoring von Targettherapien liegen mehrere Studien

vor. Während konventionelle Chemotherapien die Zellteilung direkt hemmen, setzen die sogenannten zielgerichteten Therapien an tumorzellspezifischen fehlregulierten Mechanismen an und hemmen Signalwege, die Zellwachstum, Angiogenese, Zelldifferenzierung und Apoptose der Tumorzellen steuern. Die Arzneistoffe der Targettherapien verändern häufig zunächst Durchblutung und Stoffwechsel des Tumors. Eine Größenreduktion wird zu Beginn der Therapie auch bei Ansprechen des Tumors nicht unbedingt erreicht (Savage 2002; Lamuraglia 2006).

Die bisher international geltenden Kriterien für das Ansprechen eines Tumors auf die Tumorthherapie (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST) basieren auf einem definierten Größenregress des Tumors. Diese Kriterien wurden allerdings für zytostatische Therapien festgelegt und sind für die Therapiekontrolle bei Targettherapie vermutlich unzureichend. Das erste und daher am besten untersuchte Medikament der Targettherapien ist Imatinib, das ursprünglich zur Therapie der Chronisch Myeloischen Leukämie (CML) entwickelt wurde. Imatinib ist ein Tyrosinkinaseinhibitor und hemmt die bcr-abl Tyrosinkinase, die durch das Philadelphia Chromosom entsteht. Es wirkt jedoch auch bei c-kit Mutationen, die in der Mehrzahl der Gastrointestinalen Stromatumoren vorliegen und ist daher ein wesentlicher Baustein der Therapie. In einer Studie zu Gastrointestinalen Stromatumoren unter Imatinibtherapie konnte nachgewiesen werden, dass das progressionsfreie Überleben in der Gruppe der Patienten mit partieller Remission und denen mit stable disease keinen Unterschied zeigt. Zudem findet sich eine Korrelation zwischen verminderter Stoffwechselaktivität des Tumors im PET und Behandlungserfolg der Patienten (van Demetri George 2002). Choi et al. zeigen in ihrer Studie ebenfalls, dass ein Ansprechen des Tumors im PET nicht von der Größenreduktion des Tumors abhängig ist (Choi 2004). Somit stellt die Größenreduktion, die im Durchschnitt erst nach 4 Monaten zu erwarten ist, keinen guten Parameter dar, um früh ein Ansprechen der Therapie festzustellen. Es ist jedoch wünschenswert frühzeitig die Therapieversager zu identifizieren, um nutzlose und teure Therapien und deren Nebenwirkungen zu vermeiden (Lassau 2006). Daher ist die Hinzunahme von bildgebenden Verfahren, die funktionelle Aspekte wie Vaskularisation und Stoffwechsel berücksichtigen, wünschenswert (Lamuraglia 2006; Tunariu 2012).

Während die Stoffwechselaktivität gut mit der PET nachgewiesen werden kann, eignet sich die Kontrastmittelsonographie zur Darstellung der Vaskularisation eines Gewebes. Es liegen einige Studien zur CEUS in dieser Fragestellung vor. In einer kleinen in 2006 veröffentlichten Studie von Lassau et al. konnte gezeigt werden, dass sowohl die initiale Kontrastmittelaufnahme, wie auch die Abnahme der Kontrastmittelaufnahme im Verlauf sehr gut mit dem Ansprechen auf die Targettherapie korrelieren. Alle Patienten, die nach sechs Monaten ein gutes Ansprechen nach den üblichen Ansprechkriterien zeigten, hatten in der initialen Kontrastmittelsonographie eine Vaskularisation von $> 71\%$, die Patienten mit schlechtem Ansprechen auf die Tyrosinkinaseinhibitoren nur eine Vaskularisation von im Mittel 42% . Eine gute Korrelation konnte auch zwischen der Abnahme der Kontrastmittelaufnahme an Tag 7, 14 und nach 2 Monaten und dem Ansprechen auf die Therapie nachgewiesen werden. So zeigten die Tumore mit gutem Ansprechen eine Abnahme der Kontrastmittelaufnahme von 71 auf 31% , während die Tumore mit schlechtem Therapieansprechen bei einer Kontrastmittelaufnahme von durchschnittlich 43% blieben (Lassau 2006). Die Untersuchung von De Giorgi ebenfalls an Gastrointestinalen Stromatumoren und Lamuraglia an metastasierten Nierentumoren unter Tyrosinkinasehemmertherapie bestätigten die Untersuchung von Lassau (de Giorgi 2005; Lamuraglia 2006).

Die Empfehlungen zur Anwendung und den Indikationen der CEUS sind in den Richtlinien der European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) festgelegt.

Wie bereits ausgeführt bestehen bei malignen Lymphomen und Hodentumoren nach Abschluss der Therapie häufig Residualtumore, von denen nur ein Teil vitales Tumorgewebe enthält. Die restlichen Residualtumore bestehen aus nekrotischem oder fibrotischem Gewebe. Tumorgewebe weist in der CEUS häufig typische Vaskularisationsmuster auf (Catala 2007; Slaisova 2013). Im Laufe einer Chemotherapie oder Targettherapie kann sich die Vaskularisation deutlich vermindern, was in der Regel mit einem Therapieansprechen korreliert (Cao 2012; Lassau 2006). Wie in der Studie von Lassau gezeigt werden, konnte spiegelt sich eine verminderte Vaskularisation in einem verminderten Kontrastmittelenhancement wieder. Studien zur CEUS in der Differenzierung von residualen RF nach Abschluss der Therapie finden sich in einer Pub Med.

Recherche bisher keine. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es die Kontrastmittelaufnahme in residualen LK nach Abschluss der Therapie zu ermitteln, mit der Frage, ob dies mit der Histologie bzw. dem weiteren Verlauf der Erkrankung korreliert.



Abb.5: 26-jähriger Patient mit Hodenkarzinom, Abschlussstaging nach 4 Zyklen PEI: residuale RF 4,5 x 3 cm, paraaortal neben dem Pankreaskopf gelegen a) B-Bild, b) CEUS: starkes Kontrastmittelenhancement, Histologie: vitales Tumorgewebe
CEUS: Kontrastmittelsonographie; PEI: Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid; RF: Raumforderung



Abb.6: 63-jähriger Patient mit B-NHL, diffus großzellig nach 6 Zyklen R-CHOEP: paraaortal gelegene RF
a) B-Bild b) CEUS: noch geringes Kontrastmittelenhancement, Verlauf: kein Rezidiv
B-NHL: B Zell Non Hodgkin Lymphom; CEUS: Kontrastmittelsonographie;
R-CHOEP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid, Prednisolon; RF: Raumforderung

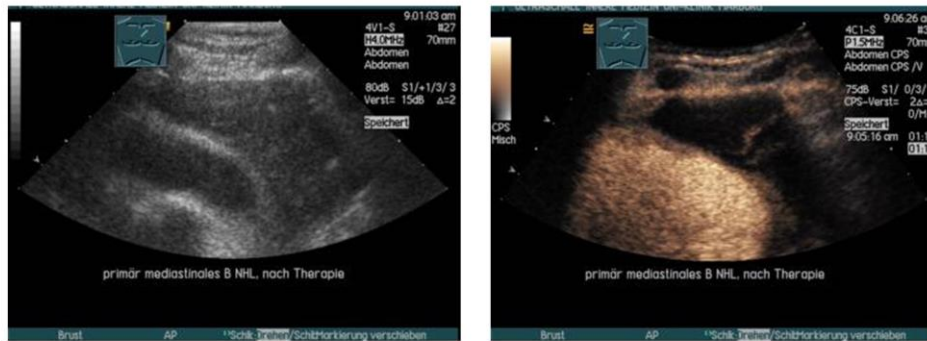


Abb. 7: 22 jährige Patientin mit B-NHL, diffus großzellig nach Abschluss der Chemotherapie und Bestrahlung:
 3x4 cm großes Restlymphom im vorderen oberen Mediastinum links paramedian gelegen
 a) B-Bild b) CEUS: kein Kontrastmittelenhancement, PET negativ, Verlauf: kein Rezidiv
 B-NHL: B Zell Non Hodgkin Lymphom; CEUS: Kontrastmittelsonographie, PET: Positronen-Emissions-Tomographie

2.2.2 Computertomographie

Während konventionelle Röntgenbilder Strukturen des Körpers als übereinander gelagerte Schattenbilder abbilden, werden bei der CT radiologische Körperquerschnitte dargestellt. Eine rotierende Röntgenröhre durchstrahlt aus allen Richtungen schichtweise den Körper des Patienten. Die aus dem Körper wieder austretende Strahlung wird von Detektoren aufgenommen, in elektrische Impulse konvertiert und an einen Computer weitergegeben. Die Stärke der elektrischen Impulse hängt von der Menge der eintreffenden Strahlung ab. Wird viel Strahlung im Körper absorbiert, z. B. durch Knochen ist die ankommende Strahlung und damit auch der elektrische Impuls geringer. Die Menge der ankommenden Strahlung hängt also von der Dichte des durchdrungenen Gewebes ab. Die Körperschicht wird in sehr kleine Volumeneinheiten, sogenannte Voxel, unterteilt und die Röntgenstrahlenabsorption jedes Voxels wird berechnet. Aus diesen Absorptionswerten wird dann im Computer das Bild zusammengesetzt. Die Menge der absorbierten Strahlung wird in Hounsfield-Einheiten (HE) angegeben, wobei Wasser willkürlich der Wert 0 zugeordnet wurde (Squire/Novelline 1993). Der Name geht auf den britischen Ingenieur Hounsfield zurück, er erhielt zusammen mit dem amerikanischen Physiker Cormack den Nobelpreis für Medizin für die Entwicklung der CT.

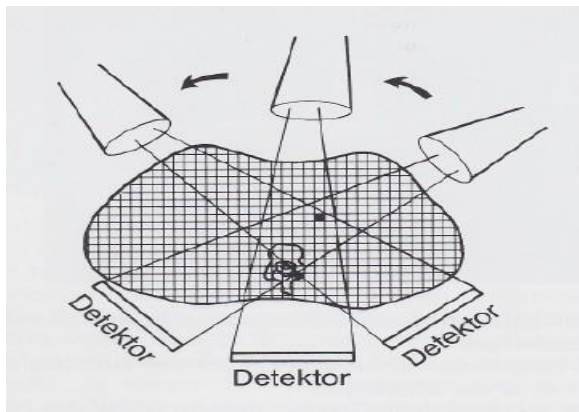


Abb.8: Das Prinzip der Computertomographie in einer vereinfachten Schemazeichnung (aus: Spuire/Novelline, Radiologie)

Die CT ist Standard in der Bildgebung von Lymphomen und Hodentumoren im Abschlussstaging (Eichenauer 2011; Dreyling 2011; Tilly 2012; Schmoll 2010b, 2010a). In der Beurteilung der CT Bilder orientieren sich die Untersucher an der Größe der RF. Die CT hat eine hohe räumliche Auflösung und kann anatomische Strukturen gut erfassen. Sie kann jedoch nicht zwischen malignem und benignem Gewebe unterscheiden. Dies ist insbesondere beim Restaging von Lymphomen und Hodentumoren, bei denen häufig residuale Tumoren nach Abschluss der Therapie verbleiben, ein Nachteil. Vergleicht man Patienten mit einem malignen Lymphom und einem positiven CT Befund im Abschlussstaging mit denjenigen, deren CT unauffällig ist, finden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (Juweid 2011). Die Spezifität der CT ist in dieser Fragestellung lediglich 4 - 31%, der PPV 19 - 60% (Reske 2003). Auch bei den Hodentumoren bestehen nach Abschluss der Therapie noch in 60% der Fälle Resttumore im CT, von denen aber nur 10 - 15%, bzw. ab einer Größe von > 3 cm 30% rezidivieren (Siekiera 2012; Müller 2011). In der Regel werden daher engmaschige CT Verlaufskontrollen durchgeführt, um aus einem Größenprogress oder -regress Rückschlüsse auf die Malignität der Raumforderung zu ziehen. Dadurch ist der Patient einer erhöhten Strahlenbelastung ausgesetzt. Diese beträgt bei einer Thorax-CT 8 Millisievert (mSv) und bei einer Abdomen-CT 10 mSv. Hinzu kommt die Schwierigkeit, dass irregulär begrenzte Raumforderungen mit einer zweidimensionalen Messung nicht exakt erfasst werden können und die Variabilität der Messung zwischen zwei Untersuchern bei 15 % liegt (Rankin 1999). Dies führt in der Klinik zu Irritationen bei der Interpretation des Größenverlaufes der RF und erschwert die Entscheidung des weiteren klinischen Vorgehens. Weitere Nachteile der CT sind die Nephrotoxizität der

Kontrastmittel und die Gefahr einer anaphylaktischen Reaktion, die je nach Kontrastmittel bei 1-10 % liegt (Heidenreich 2010).



Abb. 9: 48-jähriger Patient mit Hodenkarzinom nach Abschluss der Chemotherapie, 10x5 cm große RF paraaortal gelegen
a) B-Bild b) CEUS: im kranialen Randbereich starkes Kontrastmittelenhancement c) CT Bild: RF mit zentraler Einschmelzung in Höhe der Aortenbifurkation, Verlauf: Progress nach 4 Wochen
CEUS: Kontrastmittelsonographie; CT: Computertomographie; RF: Raumforderung

2.2.3 Magnetresonanztomographie

Die MRT nutzt das physikalische Phänomen des Kernspins, den zweidrittel der im menschlichen Körper vorkommenden Atome besitzen. Der Patient wird in ein sehr starkes Magnetfeld gelegt, die Spinatome richten sich in diesem Magnetfeld aus. Dann werden sie zusätzlich mit hochfrequenten Radiowellen zur Bewegung angeregt. Nach Abschalten der hochfrequenten Radiowellen gehen die Atome in ihre ursprüngliche Ausrichtung in dem Magnetfeld zurück. Für diese Reaktion, Relaxation genannt, benötigen die Gewebe je nach atomarer Zusammensetzung unterschiedlich lange. Die Bewegung der Atome wird in elektrische Signale konvertiert und in Bilder umgesetzt (Squire/Novelline 1993; Siemens 2003). Die MRT beruht wie die CT auf der Darstellung von anatomischen Strukturen und bringt in der Diagnostik residualer Raumforderungen im Abschlussstaging von Lymphomen keine wesentliche Verbesserung (Rankin 1999). In der Diagnostik von Lymphomen und Hodentumoren wird sie vor allem bei Verdacht auf Hirn- oder Knochenmetastasen eingesetzt.

2.2.4 Positronen-Emissions-Tomographie

Im Gegensatz zur CT beruht die PET nicht auf der Darstellung morphologischer Strukturen, sondern bildet funktionelle Stoffwechselvorgänge ab. Die PET nutzt das Prinzip der Szintigraphie: eine radioaktiv markierte Substanz, ein

sogenanntes Radiopharmakon, wird injiziert und reichert sich im Stoffwechsel der Zellen an (AWMF 2007).

Schon 1930 beschrieb Otto Warburg den sogenannten Warburg Effekt. Während normale differenzierte Zellen ihren Energiebedarf über oxidative Phosphorylierung decken und nur unter anaeroben Bedingungen auf anaerobe Glykolyse umschalten, generieren Tumorzellen auch unter aeroben Bedingungen ihren Energiebedarf über Glykolyse. Warum die Tumorzellen den ineffektiveren Stoffwechselweg einschlagen und welchen Vorteil es für sie bringt, ist letztlich noch nicht ganz klar. Tumorzellen sind jedoch über Mutationen in der Lage vermehrt Nährstoffe, insbesondere Glukose, in die Zellen aufzunehmen (Warburg 1956; Matthew 2009).

Die erhöhte Glukoseaufnahme der Tumorzelle macht man sich in der PET mit dem heute am meisten verwendeten Radiopharmakon ^{18}F -FDG zunutze. Dieses ist ein mit radioaktivem Fluor markiertes Glukoseanalogon 2-(F-18) - Fluoro-2-deoxy-D-glukose. Die erhöhte Glykolyse Rate der Tumorzellen geht biochemisch mit einer erhöhten Amplifikation des Glukosetransportmoleküls an der Zelloberfläche, sowie mit einer erhöhten Aktivität der Hexokinase einher. ^{18}F -FDG wird nun wie Glukose rasch in die Zelle transportiert und über die Hexokinase in ^{18}F -FDG-6-Phosphat konvertiert. Da ^{18}F -FDG-6-Phosphat nicht weiter verstoffwechselt werden kann, ist es biochemisch gefangen (metabolic trapping) (Jerusalem 1999; Pauwels 2013; Groves 2007). Alternativ können auch andere Tracer verwendet werden. Bei Lymphomen gibt es Studien mit Fluoro-l-thymidin (FLT) und Fluoroethylthirosin. FLT ist ein Analogon von Thymidin und die zelluläre Aufnahme korreliert sehr gut mit der Proliferationsrate. Die Sensitivität ist daher bei aggressiven Lymphomen eher höher und bei indolenten Lymphomen eher niedriger. Bei der Untersuchung des zentralen Nervensystems kann es von Vorteil sein FLT als Tracer zu verwenden, da das Gehirn bereits physiologisch eine hohe FDG-Aufnahme hat und dadurch bei Nutzung von FDG als Tracer, Lymphome schlechter erkannt werden können. Auch in anderen Organen ist bei Inflammation, Infektion und granulomatösen Prozessen die FDG-Aufnahme erhöht und kann zu Fehlinterpretationen führen (Afshar-Oromieh 2012; Ansell 2012).

Bei der PET werden durch Zerfall der radioaktiven Substanz Positronen emittiert. Diese sind instabil und setzen in Wechselwirkung mit Elektronen

sogenannte Vernichtungsstrahlen frei. Die entstehende Strahlung wird durch Detektoren gemessen (AWMF 2007; Kenny 2004). Je mehr Radiopharmakon in eine Zelle gelangt, desto mehr Strahlung wird freigesetzt. Der erhöhte radioaktive Zerfall wird im PET-Bild als leuchtender Fleck sichtbar. Da die im PET dargestellten Stoffwechselprozesse, sich in reinen PET-Bildern anatomisch nur schlecht zuordnen lassen, kombiniert man heute die PET in aller Regel mit einer CT. Damit können die Vorteile der CT, nämlich die Darstellung anatomischer Strukturen und die hohe Ortsauflösung, mit der Stoffwechselinformation durch die PET kombiniert werden (Pauwels 2013). Generell wird die FDG-Aufnahme qualitativ interpretiert. Um die FDG-Aufnahme zu quantifizieren, verwendet man den Standardized Uptake Value (SUV), eine semiquantitative Methode (Groves 2007; Kenny 2004). Der SUV berechnet sich aus der regionalen Radiotracerkonzentration in Becquerel pro ml zur injizierten Radiotracerkonzentration pro kg Körpergewicht.

$$\text{SUV} = \text{FDG}_{\text{region}} / (\text{FDG}_{\text{dose}} / \text{WT})$$

Typischerweise liegen die SUV Werte von Tumorgewebe im Bereich von > 2,5-20, je nach Histologie. Normales Gewebe wie Lunge, Leber, Knochenmark rangieren bei 0,5-2,5 (Kapoor 2004; Shreve 1999). Der SUV Wert wird durch Körperfett, Blutzuckerwert, Messzeitpunkt nach Injektion und den verwendeten Pixelwert beeinflusst. Daher können SUV Werte verschiedener Untersuchungen nur verglichen werden, wenn diese Faktoren festgelegt bzw. korrigiert wurden (Shreve 1999). Ob die Auswertung mittels SUV vorteilhafter ist, als die rein visuelle Auswertung, ist noch unklar (Afshar-Oromieh 2012).

Fehlerquellen beim PET sind Bewegungsartefakte, die zu Verschiebungen der übereinandergelegten Bilder von PET und CT führen, sodass morphologische Tumorstrukturen und der Punkt der Hypermetabolisation nicht übereinander liegen. Wundheilungsprozesse, Entzündungen, Muskelanspannung oder ein frierender Patient können zu falsch positiver Nukleotidanreicherung führen (Shreve 1999; Kapoor 2004). Limitationen ergeben sich zusätzlich für aktiviertes Knochenmark und für Organe mit physiologisch hoher FDG Aufnahme wie Gehirn, Milz und Leber (Afshar-Oromieh 2012).

Die Strahlenbelastung liegt bei etwa 7 Millisievert (mSv) für die PET wenn 350 Megabecquerel (Mq) injiziert werden und bei 3-10 mSv für die CT, je nachdem ob ein low dose CT oder ein diagnostisches CT mit voller Strahlendosis und

Kontrastmittelgabe durchgeführt wird (Strahlenschutzkommission 2006). Ob generell ein PET mit low dose CT ausreichend für die Diagnostik ist, oder initial auch eine diagnostische CT durchgeführt werden sollte, ist bisher noch nicht geklärt (Baba 2011; Yasuhiro 2011).

Seit etwa 10 Jahren wird zunehmend die PET in der Diagnostik von Tumoren und vor allem Lymphomen eingesetzt. Erste Erfahrungen mit FDG-PET in der Bildgebung von Lymphomen wurden bereits seit den 80er Jahren gesammelt. Maligne Lymphome waren die ersten Erkrankungen, bei denen FDG-PET international eingesetzt wurde. In der weiteren Entwicklung kombinierte man die FDG-PET mit der CT. In der Diagnostik maligner Lymphome liegt die Sensitivität und die Spezifität der PET/CT bei jeweils $> 90\%$ (Afshar-Oromieh 2012). Allerdings hängt die FDG-Aufnahme von der Histologie der Lymphome ab. Während aggressive Lymphome eine hohe FDG-Aufnahme haben und die Sensitivität der Untersuchung 95-100% ist, zeigen indolente Lymphome eine deutlich geringere FDG-Aufnahme und damit auch eine deutlich niedrigere Sensitivität (Baba 2011; Yasuhiro 2011).

Für die Fragestellung, der Beurteilung von residualen RF nach Beendigung der Therapie, gibt es evidente Daten für HD und aggressive NHL. In einer Metaanalyse die 15 bis 2004 durchgeführte Studien evaluierte, errechnet Zijlstra für die Erkennung residualer Erkrankung im Abschlussstaging eine Sensitivität von 84% und Spezifität von 90% für HD und von 72 und 100% für die NHL (Zijlstra 2006). Der NPV ist in allen Studien sowohl für aggressive NHL als auch für HD jeweils 80%, der PPV ist für die NHL 70-80%, für die HD nur 60-70% (Juweid 2011; Jerusalem 1999; Zijlstra 2006). Juweid untersuchte in seiner Studie für aggressive NHL die Aussagekraft von PET im Abschlussstaging. Er kombinierte die seit 1999 international anerkannten und genutzten Ansprechkriterien nach Cheson (International Workshop Criteria, IWC), die auf der Größenänderung des Tumors in der CT basieren, mit den PET-Ergebnissen. Juweid konnte nachweisen, dass nur bei Kombination der IWC mit der PET ein statistisch signifikanter Vorhersagewert für das progressionsfreie Überleben möglich ist. Zusätzlich fand sich kein Unterschied im progressionsfreien Überleben für die Gruppe mit einer partiellen Remission im CT und einem negativem PET und der Gruppe mit einer kompletten Remission im CT (Juweid 2005). Die Studienlage führte zu einer Änderung der

internationalen Ansprechkriterien (International Workshop Criteria), in denen nun das PET-Ergebnis berücksichtigt wird. Die Kategorie unsichere komplette Remission (Complete response unconfirmed, CRu) wurde gestrichen.

Von Nachteil ist, dass die PET noch zu häufig falsch positive Resultate zeigt, was zu der unbefriedigenden Spezifität führt. Die Frage, inwieweit der PPV der PET durch eine semiquantitative Beurteilung mit Hilfe des SUV verbessert werden kann, ist noch unklar (Afshar-Oromieh 2012). Bisher konnte lediglich für die Interims PET bei diffus großzelligen Lymphomen gezeigt werden, dass durch Einführung der semiquantitativen Beurteilung die Vorhersage für das progressionsfreie Überleben verbessert werden kann (Casasnovas 2012). Die Ursachen für die vermehrt falsch positiven Resultate bei den Hodgkin Patienten sind nicht ganz klar. Juweid mutmaßt, dass ein Teil der Studienpatienten vor der PET eine Radiatio erhalten hatte und daher postradiogene Inflammation einen Teil der falsch positiven Resultate herbeigeführt hat. Auch eine Thymushyperplasie, die bei jüngeren Patienten häufiger auftritt, führt zu falsch positiven Resultaten (Juweid 2011). Vielleicht spielt auch die Tatsache eine Rolle, dass bei HD die malignen Zellen nur einen kleinen Teil des Lymphknotenbulks ausmachen und der Rest aus sogenannten Bystanderzellen besteht, während bei den NHL die malignen Zellen nahezu den gesamten LK ausfüllen (Afshar-Oromieh 2012; Ansell 2012).

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom	Diagnose, Staging, Rezidivdiagnostik
Solitärer pulmonaler Rundherd	Dignität
M.Hodgkin, aggressive Lymphome	Staging, Therapiekontrolle
Malignes Melanom	Staging, Rezidivdiagnostik
Mammakarzinom	LK-Staging
Kolonkarzinom	Therapiekontrolle, Rezidivverdacht (CEA↑)
Ösophaguskarzinom	Staging
Pankreaskarzinom	Differenzierung Pankreatitis/Karzinom, Rezidivverdacht
Kopf/Halstumoren	N-Staging, Rezidivdiagnostik

Cancer of unknown Primary (CUP)	Diagnostik
Skelett-u. Weichteiltumoren	Primärdiagnose
Gliome	Diagnose, Therapiekontrolle, Rezidivdiagnostik
Differenzierte Schilddrüsenkarzinom	Rezidivdiagnostik,
Neuroendokrine Karzinome	Rezidivdiagnostik

Tab .3: Indikationen für PET mit Evidenzgrad 1a: klinischer Nutzen ist ohne Einschränkung erwiesen und 1b: klinischer Nutzen ist wahrscheinlich, nach Homepage Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin

PET: Positronen-Emissions-Tomographie, LK: Lymphknoten, N: node (LK)

Im Vergleich zur CT ist eine PET allerdings teuer und bisher nur an großen Krankenhäusern und radiologischen Praxen verfügbar. Die Kosten für ein Ganzkörper PET liegen aktuell bei 1123,- Euro (Plathow 2008), die Kosten für eine CT Hals, Thorax und Abdomen werden in der Gebührenordnung für Ärzte mit 286,- Euro veranschlagt.

Die PET, bzw. die PET/CT wird in den USA und in einigen Ländern Europas bereits bei vielen Indikationen, vor allem jedoch im Staging und Restaging von Lymphomen eingesetzt und ist im Leistungskatalog der jeweiligen Gesundheitssysteme aufgenommen (Neumeyer-Gromen 2011).

In Deutschland werden die Kosten für eine PET im Regelfall nur für Lungentumore und für Hodgkin Lymphome mit Restraumforderungen > 2,5 cm im Abschlussstaging übernommen (Bundesministerium für Gesundheit 2011). Für alle anderen Indikationen muss ein individueller Kostenantrag gestellt werden, was organisatorischen Aufwand für den behandelnden Arzt und Zeitverlust bis zur Durchführung der PET bedeutet.

Demgegenüber liegen die Kosten für eine CEUS bei 67,- Euro, die benötigte Zeit bei 15 Minuten (Görg 2007).

	Ganzkörper PET	CT Hals, Thorax, Abdomen	CEUS
Kosten in Euro	1123,00	286,00	67,00

Tab. 4: Kosten der Untersuchungen nach Gebührenordnung der Ärzte und Plathow (Plathow 2008)

CEUS: Kontrastmittelsonographie; CT: Computertomographie; PET: Positronen-Emissions-Tomographie

Standard in der Behandlung der Malignen Lymphome mit residualen RF nach Beendigung der Therapie ist daher weiterhin die Verlaufskontrolle mit bildgebenden Verfahren wie B-Bildsonographie, CT und MRT, wobei im Wesentlichen die Größe der RF beurteilt werden kann.

3. Fragestellung und Zielsetzung der Untersuchung

Die CEUS stellt gegenüber der CT und PET/CT eine gut verfügbare kostengünstige Methode dar, die keine Strahlenbelastung beinhaltet. Die Risiken der Kontrastmittelgabe sind verglichen mit denen der Röntgenkontrastmittel gering (Piscaglia 2012).

In dieser Arbeit wurden Patienten mit malignen Lymphomen und Hodentumoren und vorhandenen residualen RF nach Abschluss der Therapie mit CEUS untersucht. Ziel der Arbeit ist es das Kontrastmittelverhalten der residualen RF zu beschreiben und zu untersuchen ob sich der Nachweis eines Kontrastmittelenhancements in der Histologie beziehungsweise in der Entwicklung eines Rezidivs widerspiegelt. Damit sollen erste Erkenntnisse darüber gewonnen werden, ob die CEUS als diagnostische Methode einen Beitrag in der Untersuchung residualer RF leisten kann. Es sollen die gängigen Testparameter Sensitivität, Spezifität, Likelihood ratio und die prädiktiven Werte der CEUS in dieser Fragestellung untersucht werden. Basierend auf den gewonnenen Ergebnissen soll evaluiert werden, ob die Initiierung einer größeren diagnostischen Studie diesbezüglich sinnvoll ist.

Da ein häufig angeführter Kritikpunkt der Sonographie die Untersucher- bzw. Beurteilerabhängigkeit der Methode ist, wird zudem die Beurteiler-übereinstimmung in unserer Untersuchung ermittelt.

4. Patienten, Material und Methoden

4.1 Studienpatienten (Stichprobe)

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die entweder an einem malignen Lymphom oder einem Hodentumor erkrankt waren und bei denen sich nach Abschluss der Chemotherapie bzw. Chemo/Strahlentherapie in der B-Bild-Sonographie residuale LK > 1 cm Durchmesser fanden. Sie wurden im Zeitraum von Mai 2004 bis Oktober 2010 an der Universitätsklinik Marburg/Gießen, Zentrum für Innere Medizin, im interdisziplinären Ultraschallzentrum, im Sinne einer Gelegenheitsstichprobe untersucht.

Es erfolgte eine retrospektive Auswertung der Daten. Die Patienten wurden anhand der unten genannten Kriterien in die Studie ein- beziehungsweise ausgeschlossen.

4.2 Ein-und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

Eingeschlossen wurden Patienten mit

1. malignen Lymphomen oder Hodentumoren,
2. B-Bildsonographie und Kontrastmittelsonographie im Abschlusstaging,
3. abgeschlossener Chemotherapie mit und ohne anschließende Radiatio,
4. residualem LK > 1 cm, nachweisbar in der B-Bildsonographie,
5. vollständigen Patientendaten und Dokumentation des klinischen Verlaufs, bzw. Vorliegen einer Histologie als Referenzmethode,
6. sonographischer Bilddokumentation sowie einer schriftlichen Befundung.

Ausschlusskriterien:

Ausgeschlossen wurden Patienten mit

1. anderen Erkrankungen als malignen Lymphomen oder Hodentumoren,
2. fehlendem klinischen Verlauf bzw. Histologie,
3. sonographischer Untersuchung > 4 Monate nach Ende der Therapie,
4. sonographischer Untersuchung vor Abschluss der Chemo-Strahlentherapie.

Kein Ausschluss erfolgte bei Rituximab- Erhaltungstherapie.

4.3 Methoden der Datenerhebung und Auswertung

Die Angaben zur Krankheitsgeschichte, dem Krankheitsverlauf sowie die Ergebnisse der Kontrastmittelsonographie und der Histologie wurden standardisiert aus der Routinedokumentation entnommen.

4.3.1 Durchführung der Kontrastmittelsonographie (Indextest)

Bei den Patienten des Studienkollektivs wurde nach Abschluss der Therapie zunächst eine B-Bildsonographie im Rahmen des Abschlussstaging durchgeführt. Bei mehreren Raumforderungen wurde die jeweils größte Läsion als Referenz ausgewählt. Die residualen LK wurden in der B-Bildsonographie in der Regel zweidimensional, einige auch nur eindimensional ausgemessen, die Lage der residualen RF beschrieben und dokumentiert. Es erfolgte eine schriftliche Dokumentation über den Ultraschallbefund und eine Bilddokumentation.

Direkt anschließend an die B-Bildsonographie wurde eine CEUS entsprechend den Richtlinien der European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) durchgeführt (Albrecht 2004; Claudon 2008; Piscaglia 2012; Claudon 2013).

Als Ultraschallgerät wurde bei allen Untersuchungen das Acuson Sequoia 512 von Siemens mit einem linearen und konvexen Schallkopf und Frequenzen zwischen 3,5 und 5 Megahertz (MHz) eingesetzt. Für die CEUS wurde eine kontrastmittelspezifische Software mit einer kontinuierlichen Beschallung und einem niedrigen mechanischen Index verwendet. Die Bilder wurden in der Ultraschalleinheit digital gespeichert.

Es wurde ein Kontrastmittel der 2. Generation aus Schwefelhexafluorid mit einer Phosphorlipidhülle (SonoVu^R, Bracco SpA, Milan, Italy) verwendet.

Der Schallkopf wurde in eine stabile Position gebracht und das Ultraschallprogramm vom B-Mode in ein spezifisches Kontrastmittelprogramm mit einem niedrigen mechanischen Index gewechselt. Der mechanische Index wurde justiert, um eine ausreichend tiefe Bildauflösung zu gewährleisten. Durch einen Assistenten erfolgte über einen mindestens 20 Gauge großen peripheren venösen Zugang die Injektion von 4,8 ml Kontrastmittel über 2 Sekunden als Bolus und anschließend von 5-10 ml physiologischer Kochsalzlösung zum

Nachspülen. Eine sofortige kontinuierliche Beschallung über 3-5 Minuten bis zum Abklingen des Kontrastmittelenhancements wurde durchgeführt und die Bilder der Kontrastmittelanflutung und der maximalen Kontrastmittelanreicherung in der Restraumforderung wurden digital gespeichert. Es erfolgte eine qualitative Beurteilung des Kontrastmittelenhancements in drei Kategorien:

- sehr starke Kontrastmittelanreicherung (high vascular) (Abb.10)
- teilweise oder wenig Kontrastmittelanreicherung (low vascular) (Abb.11)
- und keine Kontrastmittelanreicherung (no vascular) (Abb.12)

Das Kontrastmittelverhalten wurde schriftlich dokumentiert. Zeigte die Restraumforderung ein sehr starkes Enhancement (high) und damit eine gute Vaskularisation postulierten wir dies als Hinweis darauf, dass noch vitales Tumorgewebe in der Restraumforderung vorhanden war. Zeigte die RF kein Kontrastmittelenhancement (no) wurde dies als Zeichen einer Nekrose/Fibrose gewertet. Unklar war, wie eine leichte Kontrastmittelanreicherung interpretiert werden sollte. Da auch bei Restraumforderungen, die kein vitales Tumorgewebe enthalten von einer Restvaskularisation auszugehen ist, sind diese Patienten am ehesten der Gruppe ohne Kontrastmittelenhancement zuzuordnen. In der Auswertung der Ergebnisse wurden aufgrund der bestehenden Unsicherheit mehrere Analysen durchgeführt und die Patienten mit geringem Enhancement im Test 1 zu den Testnegativen gezählt, im Test 2 nicht berücksichtigt und in Test 3 zu den Testpositiven gezählt.

Die Untersuchungen wurden ausschließlich von dem Leiter des Ultraschallzentrums der Universitätsklinik Marburg mit mehr als 25 Jahren Ultraschallerfahrung durchgeführt. Der Untersucher war gegenüber dem Referenzstandard verblindet, da dieser erst nach der CEUS erhoben wurde.

Ohne Kenntnis des Befundes und ebenfalls verblindet wurde das digitale Bildmaterial von einem weiteren Untersucher mit mehr als 25 Jahren Ultraschallerfahrung gesichtet und das Kontrastmittelverhalten bewertet. Bei abweichenden Ergebnissen wurde ein dritter Befunder hinzugezogen, der die Bilder ebenfalls unabhängig beurteilte. Es wurde dann der Befund der beiden übereinstimmenden Befunde verwertet.

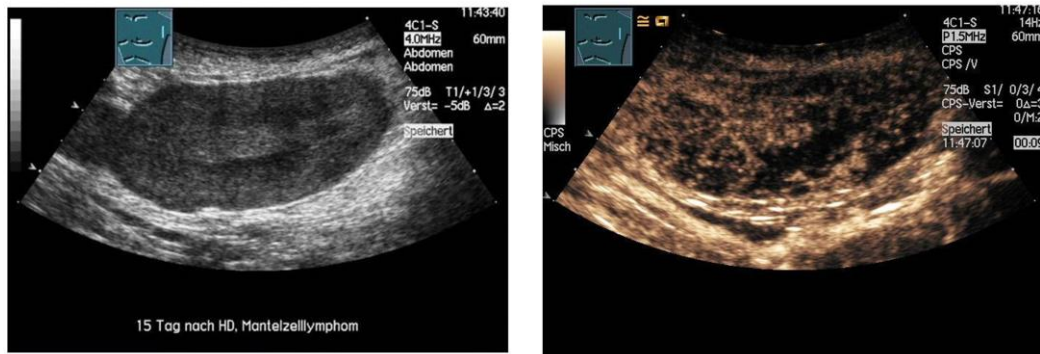


Abb. 10: Pat. mit Mantelzelllymphom axillärer LK nach Abschluss einer Hochdosischemotherapie a) B-Bild
b) CEUS: starkes Kontrastmittelenhancement, Histologie : positiv
CEUS: Kontrastmittelsonographie; LK: Lymphknoten

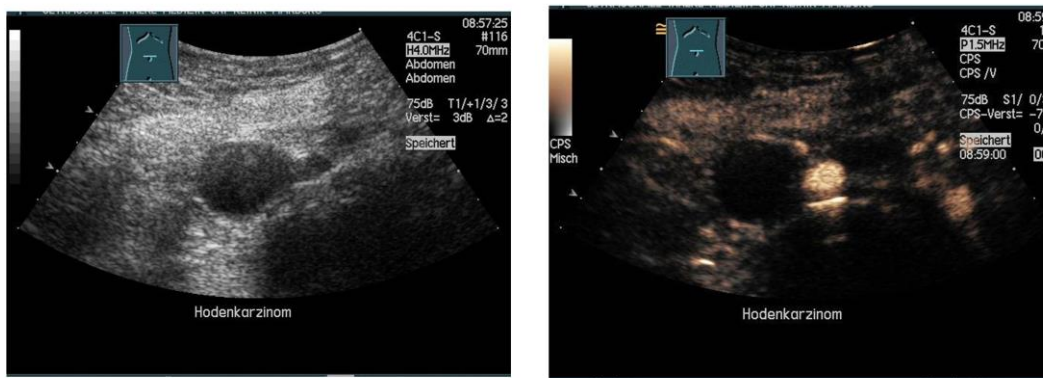


Abb.11: Pat. mit Hodenkarzinom nach Abschluss der Chemotherapie mit residualer abdomineller RF a) B-Bild
b) CEUS: kein Kontrastmittelenhancement, Histologie: unauffällig
CEUS: Kontrastmittelsonographie; RF Raumforderung



Abb.12: Pat. mit follikulärem Lymphom , cervikaler LK nach Abschluss der Chemotherapie a) B-Bild b) CEUS: geringes Kontrastmittelenhancement, im Verlauf: kein Rezidiv
CEUS: Kontrastmittelsonographie; LK: Lymphknoten

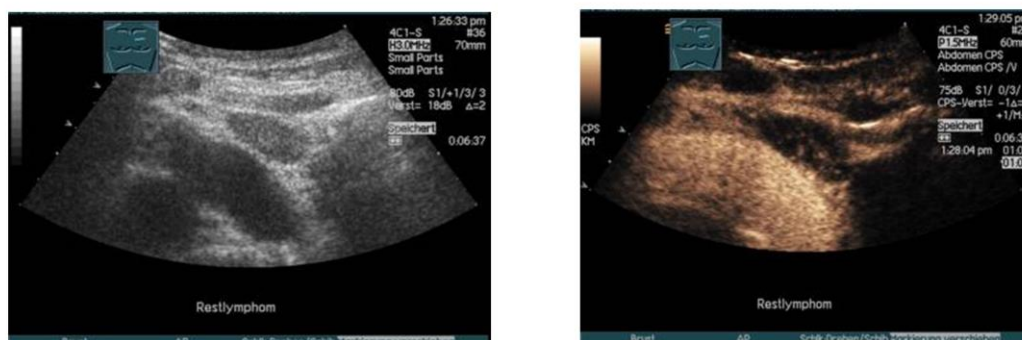


Abb. 13: 17-jähriger Patient mit M. Hodgkin nach Abschluss der Chemotherapie, Restlymphom von 2 cm Durchmesser im Bereich des oberen vorderen Mediastinums paramedian links a) B-Bild b) CEUS: leichtes Kontrastmittel-enhancement, PET: fokale Mehranreicherung in diesem Bereich. Im Verlauf: kein Rezidiv
CEUS: Kontrastmittelsonographie; PET: Positronen-Emissions-Tomographie

4.3.2 Referenzstandard

Bei einem Teil der Patienten wurde nach Abschluss der Therapie eine Histologie gewonnen. Bei allen anderen Patienten lag eine mehr als 12 monatige Verlaufskontrolle mit Bildgebung durch CT und Sonographie, teilweise auch PET und klinischer Kontrolle alle 3 Monate vor. Bei den nichtsemimatösen Hodentumoren ist die Resektion einer residualen RF > 1 cm aktuell Therapiestandard (Schmoll 2010b) und wurde daher bei 10 der Patienten mit Hodentumoren durchgeführt. In der Behandlung von malignen Lymphomen ist die Histologiegewinnung bei Vorliegen einer residualen RF aktuell kein Therapiestandard und wird nur in besonderen klinischen Situationen durchgeführt, da jede Biopsie auch Risiken mit sich bringt. Wenn der optimale Referenzstandard zu invasiv ist oder aus anderen Gründen ethisch nicht vertretbar ist, ist ein Referenzstandard auf der Grundlage einer klinischen Nachbeobachtung angemessen (Knottnerus 2003).

Die Referenzdiagnose wurde von den behandelnden Ärzten aufgrund der Histologie bzw. des Verlaufs gestellt. Sie waren bezüglich der Ergebnisse des Indextests nicht verblindet.

4.4 Statistische Verfahren der Auswertung

4.4.1 Sensitivität und Spezifität

Ziel war es, erste Erkenntnisse in der Beurteilung dieser Untersuchungsmethode in der o. g. Fragestellung, zu gewinnen. Hierzu wurden zunächst die Spezifität und die Sensitivität des Indextests (CEUS) berechnet. Sensitivität und Spezifität sind bedingte Wahrscheinlichkeiten, die die Leistungsfähigkeit eines Testes objektiv beschreiben (Pewsnar 2001).

Sensitivität ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein kranker Patient als krank (positiv) erkannt wird. Spezifität ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein gesunder Patient als gesund (negativ) erkannt wird (Fletscher 2007). Diese Parameter werden empirisch durch den Vergleich mit dem Referenzstandard bestimmt, der den Zustand des Patienten so wahrheitsgetreu wie möglich erfasst (Pewsnar 2001). Die Beziehungen zwischen den Testergebnissen und den Ergebnissen des Referenzstandards können mit Hilfe einer vier Feldertafel gut dargestellt werden (Fletscher 2007):

Vier Felder Tafel:

		Goldstandard: Histologie bzw. Verlauf	
		Histo: Tumorgewebe Verlauf: Rezidiv positiv	Histo: Ø Tumorgewebe Verlauf: Ø Rezidiv negativ
Testergebnis	CEUS positiv Kontrastmittel- enhancement	a richtig Positive	b falsch Positive
	CEUS negativ Kein Kontrastmittel- enhancement	c falsch Negative	d richtig Negative

Abb. 14: Vier-Felder-Tafel in Anlehnung an Sackett, Haynes, Guyalt, Tugwell 1991

CEUS: Kontrastmittelsonographie; Histo: Histologie

$$\text{Sensitivität} = \frac{a}{a+c} \quad \text{Spezifität} = \frac{d}{b+d} \quad (\text{Baldessarini, Finkestein, 1985})$$

4.4.2 Likelihood ratio

Likelihood Quotienten (Likelihood ratio, LR) sind weitere Möglichkeiten, die Leistungsfähigkeit einer diagnostischen Maßnahme zu beschreiben. Sie fassen Sensitivität und Spezifität in einem Wert zusammen (Pewsnar 2001). Der Vorteil der LR ist, dass sie nicht von der Prävalenz der Erkrankung abhängt, also gut für Stichproben mit unterschiedlichen Erkrankungen genutzt werden kann. Für diese dichotomen Stichproben können der positive und negative Likelihood Quotient bestimmt werden (Fletscher 2007).

Likelihood Ratio eines positiven Tests (LR+): Wahrscheinlichkeit eines positiven Testergebnisses bei einem Kranken im Verhältnis zu der Wahrscheinlichkeit eines positiven Testergebnisses bei einem Gesunden (Biggerstaff 2000).

Likelihood Ratio eines negativen Tests (LR-): Wahrscheinlichkeit eines negativen Testergebnisses bei einem Kranken im Verhältnis zu der Wahrscheinlichkeit eines negativen Testergebnisses bei einem Gesunden (Biggerstaff 2000).

Daraus folgt, dass eine LR von 1 einen Test ohne Informationsgewinn charakterisiert (Fletscher 2007). Die LR eines Testes ist also dann gut, wenn LR+ möglichst hoch und LR- möglichst niedrig ist.

4.4.3 Konfidenzintervall

Bei Stichproben kann es, selbst wenn systematische Fehler (Bias) vermieden werden konnten, infolge von Zufallsschwankungen zu Fehleinschätzung der Sensitivität und Spezifität kommen. Das 95% Konfidenzintervall (KI) ist der Unsicherheitsbereich für die Schätzung eines Parameters in einer Stichprobe (Bender 2007). Wir berechneten die Konfidenzintervalle für Anteilwerte wie Sensitivität und Spezifität nach der Wilson-Score Methode (Newcombe R. 1998).

Für die Likelihood ratios erfolgte die Berechnung der Konfidenzintervalle wie von Simmel et al. empfohlen (Simmel 1991).

4.4.4 Prädiktive Werte

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Erkrankung vorliegt, wenn das Testergebnis positiv ist, bzw. nicht vorliegt, wenn das Testergebnis negativ ist, wird mit den

prädiktiven Werten ausgedrückt (Fletscher 2007). Schon im 18. Jahrhundert erkannte der Priester und Mathematiker Bayes, dass die Aussage eines Tests von der Wahrscheinlichkeit der Diagnose vor dem Test abhängt (Pewsnier 2001). Das heißt, die prädiktiven Werte hängen bei gegebener Sensitivität und Spezifität von der Prävalenz der Erkrankung ab (Pewsnier 2001). Die mathematische Formel ist aus dem Satz von Bayes abgeleitet.

Der positive prädiktive Wert (PPV) gibt die Wahrscheinlichkeit an krank zu sein, wenn ein positives Testergebnis vorliegt (Fletscher 2007). Der negative prädiktive Wert (NPV) gibt die Wahrscheinlichkeit an, gesund zu sein, falls der Test negativ ist (Fletscher 2007).

Da in unserer Stichprobe mehrere Krankheitsentitäten mit unterschiedlichen Prävalenzen (=Vortestwahrscheinlichkeiten [VTW]) vorliegen und die Stichprobe darüber hinaus nicht repräsentativ ist, ist es nicht sinnvoll die prädiktiven Werte aus der 4 Feldertafel zu berechnen (Pewsnier 2001). Alternativ können die prädiktiven Werte nach dem Satz des Bayes berechnet werden, wobei die Kenntnis der VTW aus der Literatur gewonnen wurde (Rankin 1999; Siekiera 2012; Oechsle 2008). Sie werden exemplarisch für einzelne Subgruppen berechnet.

4.4.5 Übereinstimmung zwischen zwei Beurteilern

Als Maße zur Beurteilung der Übereinstimmungsgüte können folgende Größen herangezogen werden (Kottner 2011):

- die prozentuale Übereinstimmung für die einzelnen Kategorien und für den Gesamttest dient als Maß für die Beurteilerübereinstimmung, wobei die Schätzung der jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle auf Basis der Wilson-Score-Methode erfolgt (Newcombe 1998).
- Kohen's Kappa dient als Maß für die Interrater-Reliabilität. Die Reliabilität ist ein Maß für die Verlässlichkeit einer Methode. Allgemein formuliert spiegelt der Reliabilitätskoeffizient den Anteil der "wahren" Varianz (= nicht durch Messfehler verursacht) an der beobachteten Gesamtvarianz wieder. Im Besonderen kann Kappa interpretiert werden als die zufallskorrigierte Beurteilerübereinstimmung bzw. als das Maß der Übereinstimmung, die nicht durch Zufall erklärt werden kann. Die Schätzung des 95%-Konfidenzintervalls erfolgt auf Basis der von Altman et al. beschriebenen Methode (Altmann 2000).

Die Tabelle nennt Anhaltspunkte zur Bewertung der Höhe von Kappa (McGinn 2004)

Wert Kappa	Grad der Übereinstimmung über den Zufall hinaus
0	keine
0 bis 0.2	gering
0.2 bis 0.4	durchschnittlich
0.4 bis 0.6	moderat
0.6 bis 0.8	substanziell
0.8 bis 1.0	fast perfekt

Tab. 5: Qualitative Klassifikation der Kappawerte als Grad der Übereinstimmung über den Zufall hinaus. In Anlehnung an Mc.Ginn (McGinn 2004; Altman 2000).

Die statistische Analyse der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Hanna Daniel, wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg. Die Datenanalyse erfolgte mit dem Statistikpaket R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Version 3.0.01).

5. Ergebnisse

5.1 Stichprobe

Von den 67 Patienten erfüllten 52 Patienten die Einschlusskriterien und wurden in die Studie aufgenommen.

Ausgeschlossen wurden insgesamt 15 Patienten:

Anzahl Patienten	Ausschlussgründe
6	CEUS wurde > 4 Monate nach Therapieende durchgeführt
2	Grunderkrankung kein Lymphom und kein Hodentumor
5	Keine Histologie und kein Verlauf vorliegend
2	Radiatio nach CEUS ohne vorherige Histologie oder Verlauf

Tab. 6: Anzahl der ausgeschlossenen Patienten und Ausschlussgründe
CEUS: Kontrastmittelsonographie

Bei dem Studienkollektiv lag das Alter der Patienten zwischen 18 und 78 Jahren, mit einem Mittelwert von 44,0 Jahren und einer Standardabweichung von 17,6. Das Studienkollektiv umfasste 18 Frauen und 34 Männer.

Die Erkrankungen waren wie folgt verteilt:

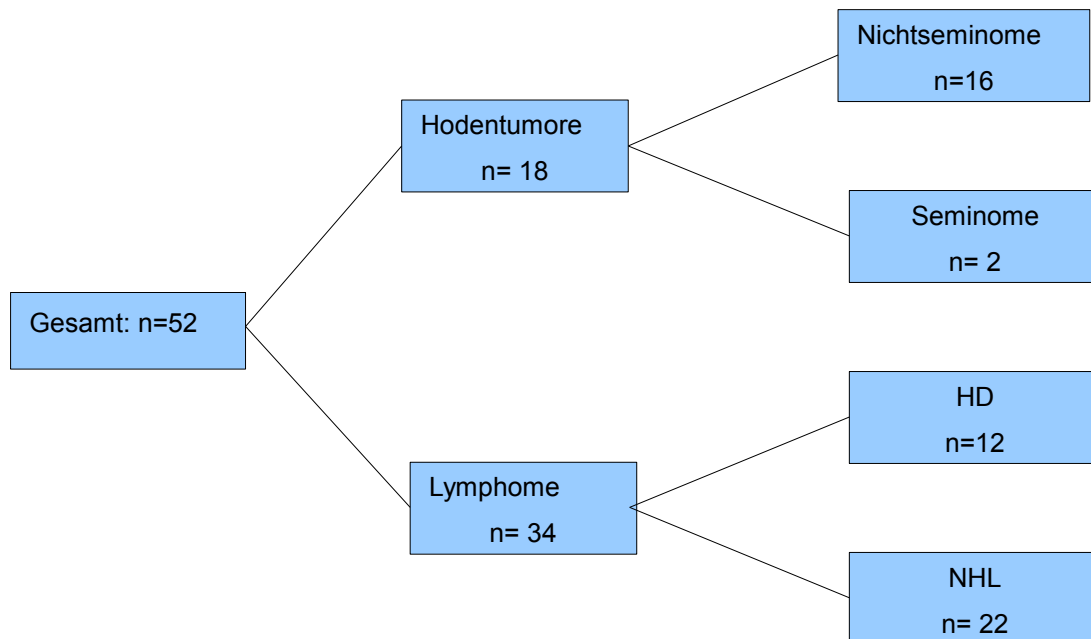


Abb. 15: Anteil der Krankheitsentitäten in Studienkollektiv
HD: Hodgkin disease; NHL: Non Hodgkin Lymphom, n: Anzahl

Subgruppen bei den Patienten mit NHL:

NHL-Subgruppen	Anzahl
Diffus-großzellige B-NHL	12
Follikuläre B-NHL Grad 3	2
Follikuläre B-NHL Grad 1oder 2	4
Mantelzell-Lymphome	1
T-NHL	2
CLL	1
Gesamt	22

Tab. 7: Subgruppen der NHL in der Stichprobe
B-NHL= B-Zell Non Hodgkin Lymphom, T-NHL=T-Zell Non Hodgkin Lymphom, CLL= Chronisch Lymphatische Leukämie

Lokalisation der untersuchten Lymphknoten :

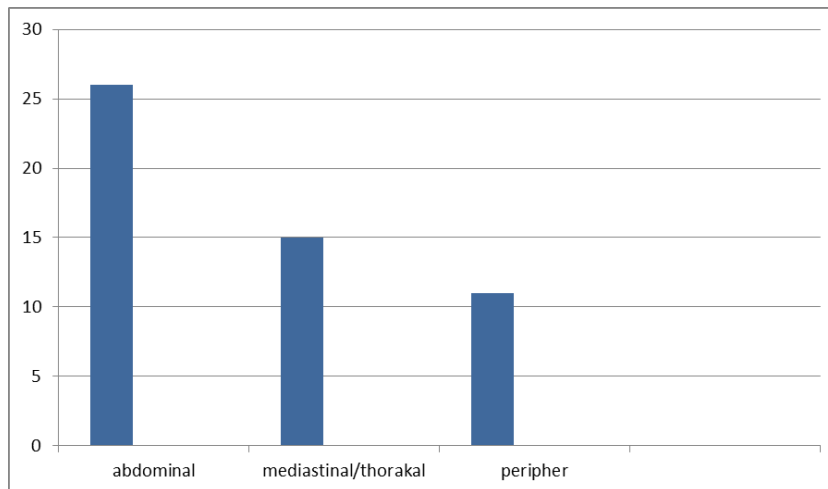


Abb. 16: Lage der in der CEUS untersuchten LK. Peripher: inguinal, axillär, cervical, Oberschenkel
CEUS: Kontrastmittelsonographie; LK Lymphknoten

Durchgeführte Therapie bei den Studienpatienten:

Therapie:	Chemotherapie	Zusätzlich Rituxmab- Erhaltung	Zusätzlich Radiatio
	52	3	11

Tab. 8: durchgeführte Therapien im Studienkollektiv

Referenzstandard:

Als Referenzstandard lag bei 19 (36,5%) Patienten eine Histologie der residualen LK vor, davon hatten 10 Patienten einen nichtsemimatösen Hodentumor. Bei diesem Krankheitsbild ist die Resektion von residualen RF aktuell Therapiestandard (Schmoll 2010b). Die übrigen 9 Patienten hatten ein malignes Lymphom und die Histologie wurde durch Punktion der residualen RF gewonnen.

Bei den restlichen 33 Patienten wurde der Krankheitsverlauf als Referenzstandard herangezogen. Bei 32 Patienten lag ein Verlauf von mindestens 12 Monaten, im Mittel von 26,1 Monaten bzw. ein Verlauf bis zum Auftreten des Rezidivs der Erkrankung vor. Lediglich bei einem Patienten liegt nur ein Verlauf von 3 Monaten vor. Da bei diesem Patienten in der CT Kontrolle die RF nicht mehr nachgewiesen wurde, ist der Verlauf so eindeutig, dass der Patient in der Studie belassen wurde.

	Histologie	Krankheitsverlauf	Summe
Hodentumore	10	8	18
Lymphome	9	25	34
Summe	19 (36,5%)	33 (64,5%)	52

Tab. 9: Anteil der Referenzmethoden in der Stichprobe

Insgesamt 11 Patienten (21,2%) der 52 Patienten erlitten ein Rezidiv:

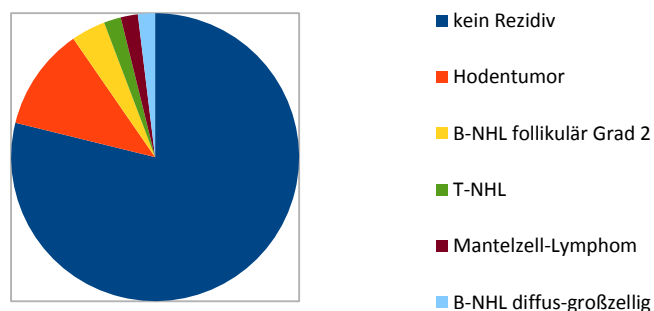


Abb. 17: Anteil der Krankheitsentitäten bei rezidierten Patienten

B-NHL: B-Zell Non Hodgkin Lymphom; T-NHL: T-Zell Non Hodgkin Lymphom

Bei 7 Patienten wurde histologisch vitales Tumorgewebe in der residualen RF nachgewiesen, davon bei 5 Patienten direkt nach Therapieabschluss und bei 2 Patienten bei Größenprogress der RF nach 3 bzw. 7 Monaten. Die übrigen 4 Patienten zeigten, im Mittel nach 3,5 Monaten, einen eindeutigen Krankheitsprogress in der klinischen und bildgebenden Verlaufskontrolle.

41 Patienten (78,8%) entwickelten kein Rezidiv bzw. die Histologie der residualen RF war negativ:

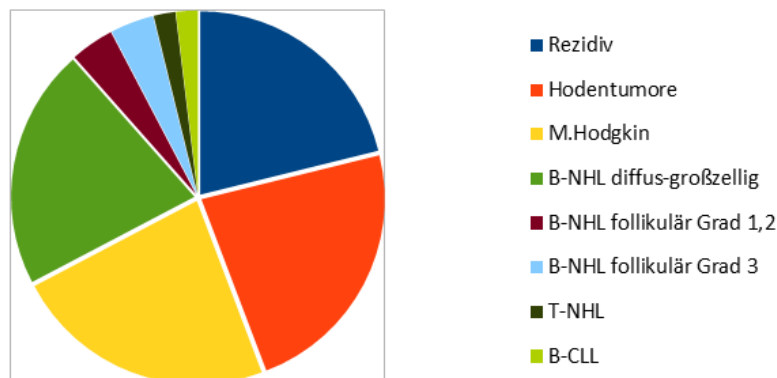


Abb. 18: Anteil der Krankheitsentitäten bei nicht rezidierten Patienten
 B-NHL: B-Zell Non Hodgkin Lymphom; B-CLL: B-Zell Chronisch Lymphatische Leukämie;
 M.Hodgkin: Morbus Hodgkin; T-NHL: T-Zell Non Hodgkin Lymphom

Bei 12 dieser Patienten (29,3%) war nach Beendigung der Therapie eine Histologie der residualen RF gewonnen worden, bei den restlichen 29 Patienten (70,7%) lag ein Verlauf vor.

5.2 Kontrastmittelverhalten

In der CEUS zeigten die residualen RF in:

- 25 Fällen (48,1%) kein Enhancement (no vascular)
- 13 Fällen (25,0%) starkes Enhancement (high vascular)
- 14 Fällen (26,9%) wenig oder teilweise Enhancement (low vascular)

Wie oben ausgeführt wurde bei starkem Enhancement postuliert, dass die Restraumforderung noch Tumorgewebe enthielt, während bei keinem Enhancement von fibrotischem/nekrotischem Gewebe ausgegangen wurde. Wie die Patienten mit wenig Enhancement bewertet werden sollten, war unklar. Sie wurden daher in den Analysen zunächst unterschiedlich bewertet.

Kontrastmittelverhalten der residualen RF im Gesamtkollektiv:

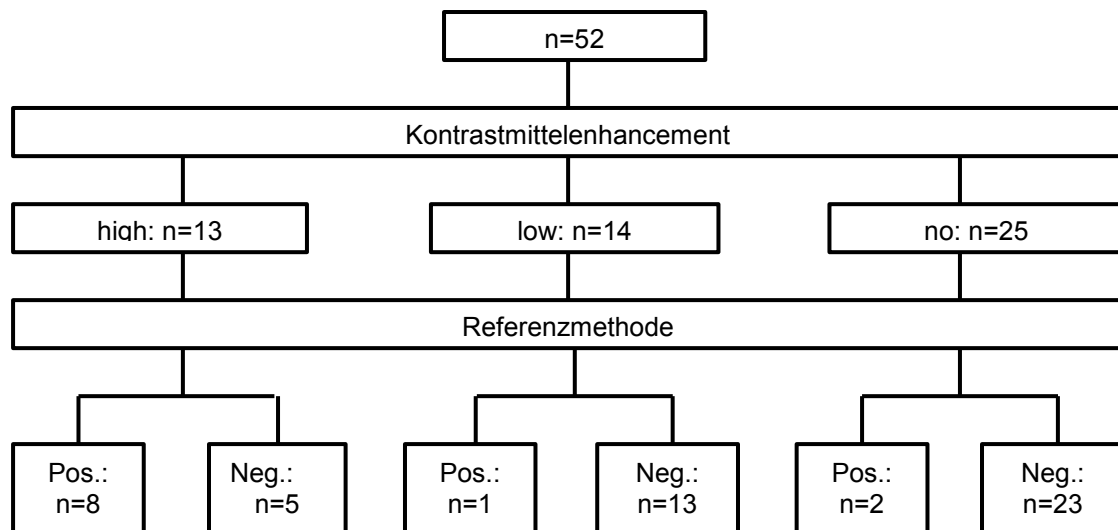


Abb. 19: Kontrastmittelverhalten der residualen Raumforderung im Studienkollektiv
high: starkes Kontrastmittelenhancement; low: wenig oder teilweises Enhancement; no: kein Kontrastmittelenhancement; pos.: Rezidiv in der Referenzmethode; neg.: kein Rezidiv in der Referenzmethode; n: Anzahl

Falsch Negative:

25 Patienten zeigten kein Kontrastmittelenhancement, 2 dieser Patienten zeigten ein Rezidiv in der Referenzmethode:

- 1 Patient mit einem lymphoblastischen T-NHL und einer mediastinal gelegenen Restraumforderung. (Ein zur gleichen Zeit wie die CEUS durchgeführtes PET war positiv.)
- 1 Patient mit einem Hodentumor und einer retroperitoneal gelegenen Restraumforderung. (Hier wurde die RF reseziert und in der Histologie zeigte sich Tumorgewebe.)

Falsch Positive :

13 Patienten zeigten ein starkes (high) Kontrastmittelenhancement, 5 dieser Patienten zeigten kein Rezidiv in der Referenzmethode

- 1 Patient mit einer CLL und einer mesenterial gelegenen RF, die im Verlauf von 2 Jahren keinen Progress zeigte.
- 1 Patient mit einem follikulären Grad 3 B-NHL und einer mesenterial gelegenen RF. Im Verlauf von 2 Jahren entwickelte der Patient kein Rezidiv, die

RF war deutlich größenregredient. Dieser Patient hatte zur gleichen Zeit ein PET erhalten und war im PET ebenfalls positiv.

- 1 Patient mit einem diffus-großzelligen B-NHL und einer paraaortal gelegenen RF, die biopsiert wurde und histologisch kein Tumorgewebe mehr zeigte. Dieser Patient hatte ebenfalls ein PET erhalten und war im PET positiv gewesen.
- 1 Patient mit einem diffus-großzelligen B-NHL und einer mesenterial gelegenen RF, die punktiert wurde und histologisch kein Tumorgewebe mehr zeigte.
- 1 Patient mit einem Hodentumor und einer paraaortal gelegenen RF, der im Verlauf von 2 Jahren kein Rezidiv entwickelte. Auch dieser Patient war PET positiv.

Bei allen 5 Patienten war die CEUS im Abstand ≥ 4 Wochen nach Chemotherapie durchgeführt worden, einer der Patienten erhielt noch Rituximab.

Patienten, die wenig oder nur teilweises Kontrastmittelenhancement zeigten (low vascular):

14 Patienten hatten kein eindeutiges Kontrastmittelverhalten gezeigt:

- 5 Patienten litten an einem diffus-großzelligen B-NHL oder einem B-NHL, follikulär Grad 3,
- 1 Patient hatte ein follikuläres B-NHL Grad 2,
- 4 Patienten hatten einen Hodentumor,
- 4 Patienten hatten ein Hodgkin Lymphom,

Die Restraumforderungen waren paraaortal, inguinal, mediastinal, cervical oder axillär gelegen.

4 Patienten hatten gleichzeitig ein PET erhalten, das in 2 der Fälle positiv und in 2 der Fälle negativ war.

Bei 4 Patienten wurden im Verlauf weitere Kontrastmittelsonographien durchgeführt, die im Verlauf alle kein Enhancement mehr zeigten.

Der zeitliche Abstand der CEUS zur Therapie betrug:

- bei 3 Patienten nur 4 Wochen zur abgeschlossenen Radiatio,
- bei 4 Patienten < 4 Wochen zur abgeschlossenen Chemotherapie,
- bei den restlichen 7 Patienten ≥ 4 Wochen zur abgeschlossenen Chemotherapie, davon erhielten 2 Patienten eine Rituximabtherapie.

5.3 Sensitivität, Spezifität und Likelihood Ratio

5.3.1 Auswertung der gesamten Stichprobe (n=52)

Test 1.1: Patienten mit geringem Kontrastmittelenhancement (low) als testnegativ gewertet:

		Referenzmethode		
		Rezidiv	Kein Rezidiv	Summe
Testmethode	positive	8	5	13
	negative	3	36	39
	Summe	11	41	52

Tab. 10: 4-Felder-Tafel Gesamtkollektiv Test 1.1: als testpositive wurden Pat. mit starkem Kontrastmittelenhancement (high vascular) gewertet, als testnegative wurden Pat. mit keinem Kontrastmittelenhancement (no vascular) und Pat. die wenig oder nur teilweise Kontrastmittelenhancement (low vascular) zeigten gewertet.

Aus der 4-Felder Tafel wurden die folgenden Testparameter für die Kontrastmittelsonographie in der Gesamtgruppe berechnet, wenn die Patienten mit wenig Kontrastmittelenhancement (low vascular) als testnegativ gezählt wurden:

Sensitivität:	72,7%	(95% KI: 43,4 - 90,3%)
Spezifität:	87,8%	(95% KI: 74,5 – 94,7%)
Positive Likelihood Ratio:	5,96	(95% KI: 2,43 – 14,63)
Negative Likelihood Ratio:	0,31	(95% KI: 0,12 – 0,82)
Diagnostic odds Ratio:	19,20	(95% KI: 3,79 – 97,36)

Test 1.2: Patienten mit geringem Kontrastmittelenhancement (low) nicht gewertet:

		Referenzmethode		
		Rezidiv	Keine Rezidiv	Summe
Testmethode	positive	8	5	13
	negative	2	23	25
	Summe	10	28	38

Tbl.11: 4-Felder-Tafel Gesamtkollektiv Test 1.2: als testpositive wurden Pat. mit starkem Kontrastmittelenhancement (high vascular) gewertet, als testnegative wurden Pat. mit keinem Kontrastmittelenhancement (no vascular) gewertet, Pat. die wenig oder nur teilweise Kontrastmittelenhancement (low vascular) wurden nicht gewertet.

Aus der 4-Felder Tafel wurden die folgenden Testparameter für die Kontrastmittelsonographie in der Gesamtgruppe berechnet, wenn die Patienten mit wenig Kontrastmittelenhancement (low vascular) nicht gewertet wurden:

Sensitivität:	80,0%	(95% KI: 49,0 – 94,3%)
Spezifität:	82,1%	(95% KI: 64,4 – 92,1%)
Positive Likelihood Ratio:	4,48	(95% KI: 1,91 – 10,51)
Negative Likelihood Ratio:	0,24	(95% KI: 0,07 – 0,85)
Diagnostic odds Ratio:	18,40	(95% KI: 2,96 – 114,31)

Test 1.3: Patienten mit geringem Kontrastmittelenhancement (low) testpositiv gewertet:

		Referenzmethode		
		Rezidiv	Kein Rezidiv	Summe
Testmethode	positive	9	18	27
	negative	2	23	25
	Summe	11	41	52

Tab. 12: 4-Felder-Tafel Test Gesamtkollektiv 1.3: als testpositive wurden Pat. mit starkem Kontrastmittelenhancement (high vascular) und Pat. die wenig oder nur teilweise Kontrastmittelenhancement (low vascular) zeigten gewertet, als testnegative wurden Pat. mit keinem Kontrastmittelenhancement (no vascular) gewertet.

Aus der 4-Felder Tafel wurden die folgenden Testparameter für die Kontrastmittelsonographie in der Gesamtgruppe berechnet, wenn die Patienten mit wenig Kontrastmittelenhancement (low vascular) als testpositiv gezählt wurden:

Sensitivität:	81,8%	(95% KI: 52,3 – 94,9%)
Spezifität:	56,1%	(95% KI: 41,0 – 70,1%)
Positive Likelihood Ratio:	1,86	(95% KI: 1,20 – 2,91)
Negative Likelihood Ratio:	0,32	(95% KI: 0,09 – 1,17)
Diagnostic odds Ratio:	5,75	(95% KI: 1,10 – 29,99)

Gegenüberstellung der Testergebnisse der Gesamtstichprobe in Bezug auf die Bewertung von geringem oder teilweisem Kontrastmittelenhancement:

Gesamte Stichprobe:

	Test 1	Test 2	Test 3
Sensitivität	72,7%	80,0%	81,8%
Spezifität	87,8%	82,1%	56,1%
Odds ratio	19,20	18,40	5,75%

Tab. 13: Sensitivität, Spezifität und odd ratio in der gesamten Stichprobe, in Test 1 wurden Patienten mit geringem Kontrastmittelenhancement als testnegativ, in Test 2 nicht gezählt und in Test 3 als testpositiv gezählt.

5.3.2 Auswertung der Subgruppen

5.3.2.1 Kontrastmittelverhalten der residualen RF in der Gruppe Hodentumore (n=18):

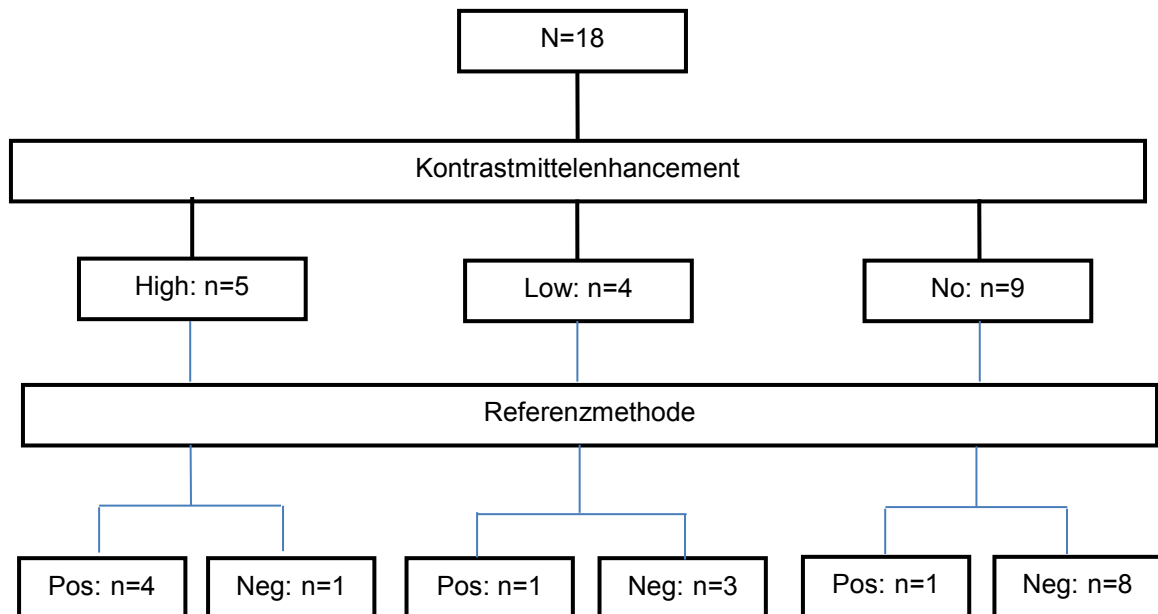


Abb. 20: Kontrastmittelverhalten der residualen RF bei Pat. mit Hodentumoren: high: starkes Kontrastmittelenhancement, low: wenig oder teilweises Enhancement, no: kein Kontrastmittelenhancement, pos.: Rezidiv in der Referenzmethode, neg.: kein Rezidiv in der Referenzmethode

Test 2.1: Patienten mit geringem Kontrastmittelenhancement (low) als testnegativ gewertet:

		Referenzmethode		
		Rezidiv	Kein Rezidiv	Summe
Testmethode	positive	4	1	5
	negative	2	11	13
	Summe	6	12	18

Tab. 14: 4-Felder-Tafel Subgruppe Hodentumore Test 2.1: als testpositive wurden Pat. mit starkem Kontrastmittelenhancement (high vascular) gewertet, als testnegative wurden Pat. mit keinem Kontrastmittelenhancement (no vascular) und Pat. die wenig oder nur teilweise Kontrastmittelenhancement (low vascular) zeigten gewertet.

Aus der 4-Felder Tafel wurden die folgenden Testparameter für die Kontrastmittelsonographie in der Subgruppe der Hodentumore berechnet, wenn die Patienten mit wenig Kontrastmittelenhancement (low vascular) als testnegativ gezählt wurden:

Sensitivität:	66,7%	(95% KI: 30,0 – 90,3%)
Spezifität:	91,7%	(95% KI: 64,6 – 98,5%)
Positive Likelihood Ratio:	8,00	(95% KI: 1,13 – 56,79)
Negative Likelihood Ratio:	0,36	(95% KI: 0,12-1,14)
Diagnostic odds Ratio:	22,0	(95% KI: 1,51 – 314,31)

Test 2.2: Patienten mit geringem Kontrastmittelenhancement (low) nicht gewertet:

		Referenzmethode		
		Rezidiv	Kein Rezidiv	Summe
Testmethode	positive	4	1	5
	negative	1	8	9
	Summe	6	9	14

Tab. 16: 4-Felder-Tafel Subgruppe Hodentumore Test 2.2: als testpositive wurden Pat. mit starkem Kontrastmittelenhancement (high vascular) gewertet, als testnegative wurden Pat. mit keinem Kontrastmittelenhancement (no vascular) gewertet, Pat. die wenig oder nur teilweise Kontrastmittelenhancement (low vascular) zeigten wurden nicht gewertet.

Aus der 4-Felder Tafel wurden die folgenden Testparameter für die Kontrastmittelsonographie in der Subgruppe der Hodentumore berechnet, wenn die Patienten mit wenig Kontrastmittelenhancement (low vascular) nicht gewertet wurden:

Sensitivität:	80,0%	(95% KI: 37,6 - 96,4%)
Spezifität:	88,9%	(95% KI: 56,5 - 98,0%)
Positive Likelihood Ratio:	7,20	(95% KI: 1,08 – 48,10)
Negative Likelihood Ratio:	0,23	(95% KI: 0,04 – 1,32)
Diagnostic odds Ratio:	32,00	(95% KI: 1,56 - 656,09)

Test 2.3: Patienten mit geringem Kontrastmittelenhancement (low) testpositiv gewertet:

		Referenzmethode		
		Rezidiv	Kein Rezidiv	Summe
Testmethode	positive	5	4	9
	negative	1	8	9
	Summe	6	12	18

Tab. 17: 4-Felder-Tafel Subgruppe Hodentumore Test 2.3: als testpositive wurden Pat. mit starkem Kontrastmittelenhancement (high vascular) und Pat. die wenig oder nur teilweise Kontrastmittelenhancement (low vascular) zeigten gewertet, als testnegative wurden Pat. mit keinem Kontrastmittelenhancement (no vascular) gewertet.

Aus der 4-Felder Tafel wurden die folgenden Testparameter für die Kontrastmittelsonographie in der Subgruppe der Hodentumore berechnet, wenn die Patienten mit wenig Kontrastmittelenhancement (low vascular) als testpositiv gewertet wurden:

Sensitivität:	83,3%	(95% KI: 43,6 – 97,0%)
Spezifität:	66,7%	(95% KI: 39,1 – 86,2%)
Positive Likelihood Ratio:	2,50	(95% KI: 1,04 – 6,01)
Negative Likelihood Ratio:	0,25	(95% KI: 0,04 – 1,56)
Diagnostic odds Ratio:	10,0	(95% KI: 0,85 – 117,02)

Gegenüberstellung der Testergebnisse der Subgruppe Hodentumore in Bezug auf die Bewertung von geringem oder teilweisem Kontrastmittelenhancement:

	Test 1	Test 2	Test 3
Sensitivität	66,7%	80,0%	83,3%
Spezifität	91,7%	88,9%	66,7%
Odds ratio	22,0	32,00	10,0%

Tab. 18: Sensitivität, Spezifität und odd ratio in der Subgruppe Hodentumore, in Test 1 wurden Pat. mit geringem Kontrastmittelenhancement als testnegativ, in Test 2 nicht gezählt und in Test 3 als testpositiv gezählt.

5.3.2.2 Kontrastmittelverhalten der residualen RF in der Gruppe Maligne Lymphome (n= 34):

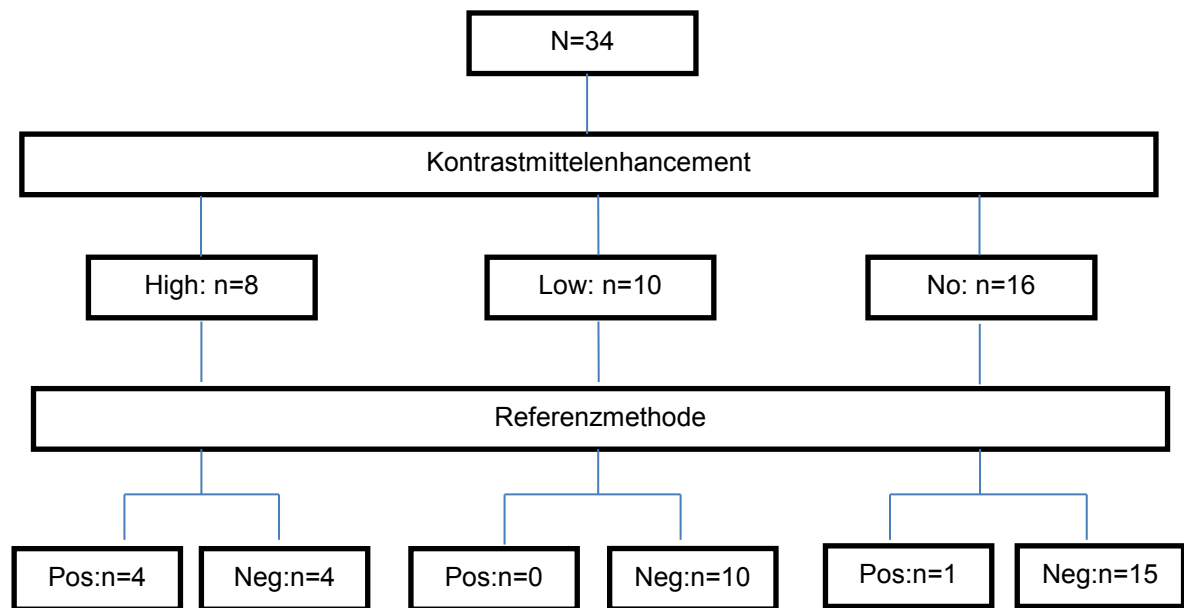


Abb. 21: Kontrastmittelverhalten der residualen RF in der Subgruppe Maligne Lymphome: high: starkes Kontrastmittelenhancement, low: wenig oder teilweises Enhancement, no: kein Kontrastmittelenhancement, pos.: Rezidiv in der Referenzmethode, neg.: kein Rezidiv in der Referenzmethode

Test 3.1 : Patienten mit geringem Kontrastmittelenhancement (low) als testnegativ gewertet:

		Referenzmethode		
		Rezidiv	Kein Rezidiv	Summe
Testmethode	positive	4	4	8
	negative	1	25	26
	Summe	5	29	34

Tab. 19: 4-Felder-Tafel Subgruppe Maligne Lymphome Test 3.1: als testpositive wurden Pat. mit starkem Kontrastmittelenhancement (high vascular) gewertet, als testnegative wurden Pat. mit keinem Kontrastmittelenhancement (no vascular) und Pat. die wenig oder nur teilweise Kontrastmittelenhancement (low vascular) zeigten gewertet.

Aus der 4-Felder Tafel wurden die folgenden Testparameter für die Kontrastmittelsonographie in der Subgruppe der Malignen Lymphome berechnet, wenn die Patienten mit wenig Kontrastmittelenhancement (low vascular) als testnegativ gezählt wurden:

Sensitivität:	80,0%	(95% KI: 37,6 – 96,4%)
Spezifität:	86,2%	(95% KI: 69,4 – 94,5%)
Positive Likelihood Ratio:	5,80	(95% KI: 2,11 – 15,92)
Negative Likelihood Ratio:	0,23	(95% KI: 0,04 -1,35)
Diagnostic odds Ratio:	25,0	(95% KI: 2,20 – 284,62)

Test 3.2: Patienten mit geringem Kontrastmittelenhancement (low) nicht gewertet:

		Referenzmethode		
		Rezidiv	Kein Rezidiv	Summe
Testmethode	positive	4	4	8
	negative	1	15	16
	Summe	5	19	24

Tab. 20: 4-Felder-Tafel Subgruppe Maligne Lymphome 3.2: als testpositive wurden Pat. mit starkem Kontrastmittelenhancement (high vascular) gewertet, als testnegative wurden Pat. mit keinem Kontrastmittelenhancement (no vascular) gewertet, Pat. die wenig oder nur teilweise Kontrastmittelenhancement (low vascular) zeigten wurden nicht gewertet.

Aus der 4-Felder Tafel wurden die folgenden Testparameter für die Kontrastmittelsonographie in der Subgruppe der Malignen Lymphome berechnet, wenn die Patienten mit wenig Kontrastmittelenhancement (low vascular) nicht gewertet wurden:

Sensitivität:	80,0%	(95% KI: 37,6 – 96,4%)
Spezifität:	78,9%	(95% KI: 56,7 – 91,5%)
Positive Likelihood Ratio:	3,80	(95% KI: 1,43 -10,07)
Negative Likelihood Ratio:	0,25	(95% KI: 0,04 – 1,48)
Diagnostic odds ratio:	15,0	(95% KI: 1,29 – 174,39)

Test 3.3: Patienten mit geringem Kontrastmittelenhancement (low) als testpositiv gewertet:

		Referenzmethode		
		Rezidiv	Kein Rezidiv	Summe
Testmethode	positive	4	14	18
	negative	1	15	16
	Summe	5	29	34

Tab. 21: 4-Felder-Tafel Subgruppe Maligne Lymphome Test 3.3: als testpositive wurden Pat. mit starkem Kontrastmittelenhancement (high vascular) und Pat. die wenig oder nur teilweise Kontrastmittelenhancement (low vascular) zeigten gewertet, als testnegative wurden Pat. mit keinem Kontrastmittelenhancement (no vascular) gewertet

Aus der 4-Felder Tafel wurden die folgenden Testparameter für die Kontrastmittelsonographie in der Subgruppe maligne Lymphome berechnet, wenn die Patienten mit wenig Kontrastmittelenhancement (low vascular) als testpositiv gewertet wurden:

Sensitivität:	80,0%	(95% KI: 37,6 – 96,4%)
Spezifität:	51,7%	(95% KI: 34,4 – 68,6)
Positive Likelihood Ratio:	1,66	(95% KI: 0,93 – 2,95)
Negative Likelihood Ratio:	0,39	(95% KI: 0,06 – 2,31)
Diagnostic odds Ratio:	4,29	(95% KI: 0,43 – 43,14)

Gegenüberstellung der Testergebnisse der Subgruppe Maligne Lymphome in Bezug auf die Bewertung von geringem oder teilweisem Kontrastmittelenhancement:

	Test1	Test2	Test3
Sensitivität	80,0%	80,0%	80,0%
Spezifität	86,2%	78,9%	51,7%
Odds ratio	25,0%	15,0	4,29

Tab. 22: Sensitivität, Spezifität und odd ratio in der Subgruppe Maligne Lymphome, in Test 1 wurden Pat. mit geringem Kontrastmittelenhancement als testnegativ, in Test 2 nicht gezählt und in Test 3 als testpositiv gezählt

5.3.2.2.1 Kontrastmittelverhalten der residualen RF in der Gruppe Non-Hodgkin-Lymphome (n=22):

Patienten mit geringem Kontrastmittelenhancement (low) wurden als testnegativ gewertet

		Referenzmethode		
		Rezidiv	Kein Rezidiv	Summe
Testmethode	positive	4	4	8
	negative	1	13	14
	Summe	5	17	22

Tab. 23: 4-Felder-Tafel Subgruppe Non-Hodgkin Lymphome : als testpositive wurden Pat. mit starkem Kontrastmittelenhancement (high vascular) gewertet, als testnegative wurden Pat. mit keinem Kontrastmittelenhancement (no vascular) und Pat. die wenig oder nur teilweise Kontrastmittelenhancement (low vascular) zeigten gewertet.

Aus der 4-Felder Tafel wurden die folgenden Testparameter für die Kontrastmittelsonographie in der Subgruppe der Non-Hodgkin-Lymphome berechnet, wenn die Patienten mit wenig Kontrastmittelenhancement (low vascular) als testnegativ gezählt wurden:

Sensitivität:	80,0%	(95% KI: 37,6 – 96,4%)
Spezifität:	76,5%	(95% KI: 52,7 – 90,4%)
Positive Likelihood Ratio:	3,40	(95% KI: 1,30 – 8,90)
Negative Likelihood Ratio:	0,26	(95% KI: 0,04 – 1,54)
Diagnostic odds ratio:	13,00	(95% KI: 1,11 – 152,36)

5.3.2.2.2 Kontrastmittelverhalten der residualen RF in der Gruppe Hodgkin Lymphome (n=12):

Patienten mit geringem Kontrastmittelenhancement (low) wurden als testnegativ gewertet:

		Referenzmethode		
		Rezidiv	Kein Rezidiv	Summe
Testmethode	positive	0	0	0
	negative	12	12	12
	Summe	12	12	12

Tab. 24: 4-Felder-Tafel Subgruppe Hodgkin Lymphome : als testpositive wurden Pat. mit starkem Kontrastmittelenhancement (high vascular) gewertet, als testnegative wurden Pat. mit keinem Kontrastmittelenhancement (no vascular) und Pat. die wenig oder nur teilweise Kontrastmittelenhancement (low vascular) zeigten gewertet.

Zusammenfassung der oben aufgeführten Ergebnisse:

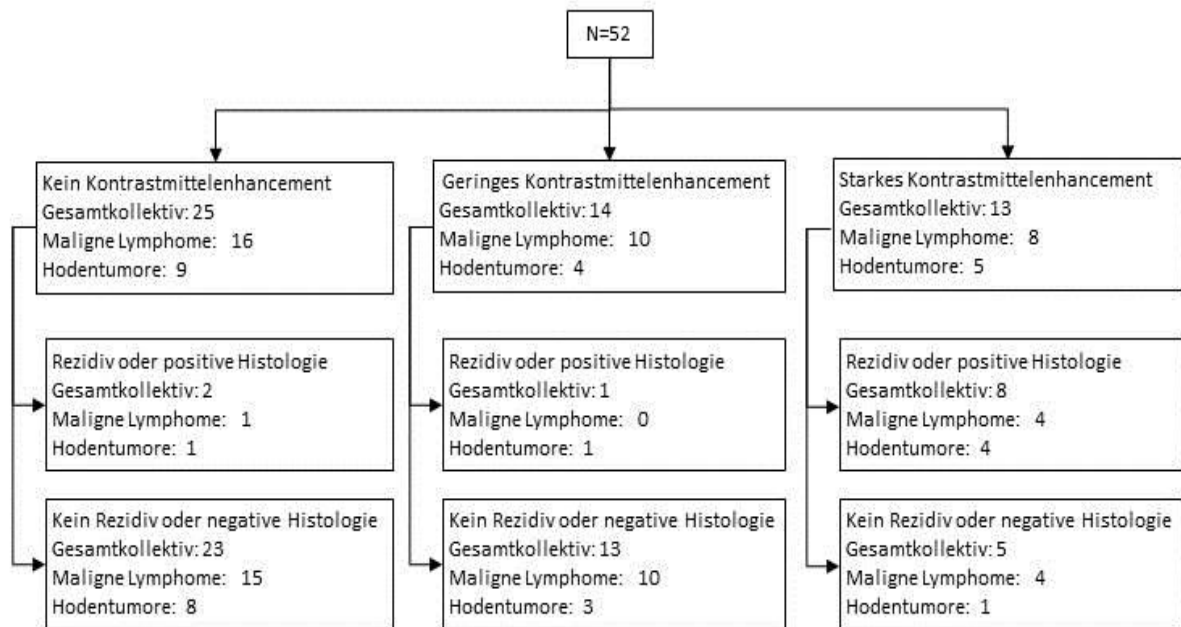


Abb. 22: Ergebnisse der Kontrastmittelsonographie und die endgültige Diagnose für das Gesamtkollektiv und getrennt für maligne Lymphome und Hodentumore.

Gruppe	Sensitivität (95% KI)	Spezifität (95% KI)	+LR (95% KI)	-LR (95% KI)
Gesamtkollektiv	72,7% (KI: 43,4-90,3%)	87,8% (KI: 74,5-94,7%)	5,96 (KI: 2,43-14,63)	0,31 (KI: 0,12-0,82)
Maligne Lymphome	80% (KI: 37,6-96,4%)	86,2% (KI: 69,4-94,5%)	5,80 (KI: 2,11-15,92)	0,23 (KI: 0,04-1,35)
Hodentumore	66,7% (KI: 30,0-90,3%)	91,7% (KI: 64,6-98,5%)	8,00 (KI: 1,13-56,79)	0,36 (KI: 0,12-1,14)
Fälle mit keinem oder geringem Kontrastmittelenhancement wurden als Testnegative, Fälle mit starkem Kontrastmittelenhancement als Testpositive gewertet.				

Tab. 25: Parameter der diagnostischen Genauigkeit für das Gesamtkollektiv und getrennt für maligne Lymphome (Test 3.1) und Hodentumore (Test 2.1).

5.4 Prädiktive Werte

Die prädiktiven Werte wurden nach Bayes berechnet, wobei die Vortestwahrscheinlichkeit der Literatur entnommen wurde.

	Prävalenz/VTW*	PPV**	NPV***
Nichtseminome	40.00%/0,67	80.00%	79.00%
Seminome	15.00%/0,18	52.00%	94.00%
Aggressive Lymphome	20.00%/0,25	60.00%	92.00%

Tab. 26: Prädiktive Werte für Hodentumore und aggressive Lymphome

* Vortestwahrscheinlichkeit: Wahrscheinlichkeit, dass eine Restraumforderung noch vitales Tumorgewebe enthält. Die Angaben zur VTW wurden aus der Literatur entnommen (Rankin 1999; Siekiera 2012; Oechsle 2008).

** Positiver prädiktiver Wert: Wahrscheinlichkeit, dass eine Restraumforderung bei einem starken Kontrastmittelenhancement in der Kontrastmittelsonographie (=positives Testergebnis) noch vitales Tumorgewebe enthält.

*** Negativer prädiktiver Wert: Wahrscheinlichkeit, dass eine Restraumforderung bei keinem oder geringem Kontrastmittelenhancement in der Kontrastmittelsonographie (=negatives Testergebnis) kein vitales Tumorgewebe enthält.

Für die Berechnung wurden die anhand der Daten berechneten Werte für die Likelihood Ratios der Gesamtstichprobe entnommen, in denen Pat. mit starkem Kontrastmittelenhancement als testpositiv und Pat. mit geringem oder keinem Enhancement als testnegativ gewertet wurden (Test 1.1).

5.5 Beurteilerübereinstimmung

Übereinstimmungsmatrix:

		Beurteiler 2			
		high	low	no	Σ
Beurteiler 1	high	12	4	0	16
	low	0	9	3	12
	no	0	1	23	24
	Σ	12	14	26	52

Tab.27: Übereinstimmung der beiden Beurteiler in der Einordnung des Kontrastmittelenhancement in die drei Kategorien high (= starkes Enhancement), no (= kein Enhancement) und low (= geringes oder teilweises Enhancement).

Die prozentuale Übereinstimmung der beiden Beurteiler für die drei Kategorien des Kontrastmittelenhancements betrug für

- Starkes Enhancement (high) : 75,0% (95% KI: 47,4-91,7)
- Geringes Enhancement (low): 52,9% (95% KI: 28,5-76,1)
- Kein Enhancement (no): 85,2% (95% KI: 65,4-95,1)

Für den Gesamttest (Anzahl aller Fälle/Anzahl übereinstimmender Fälle):

- Gesamt: 84,6% (95% KI: 71,4-92,7)

Die Interrater-Reliabilität (Kohen's Kappa) für den Gesamttest beträgt

0.76 (95% KI: 0.60-0.91)

Das heißt der Grad der Übereinstimmung der beiden Beurteiler über den Zufall hinaus ist substanziell (0,6-0,8), dies entspricht der zweitbesten von 6 Kategorien.

5.6 Fallzahlkalkulation

Ein Ziel der vorliegenden Studie war es, auf Grundlage der gewonnenen Ergebnisse die notwendige Fallzahl für eine diagnostische Phase 3 Studie zu berechnen.

Es existieren verschiedene Möglichkeiten der Fallzahlkalkulation (Obuchowski 1998). Eine Möglichkeit ist, die Sensitivität bzw. Spezifität gegen einen jeweils vorab festgelegten Wert (Sensitivität [S_0] bzw. Spezifität [Sp_0]) unter der Nullhypothese mittels eines zweiseitigen Binomialtests zu testen.

In unserem Fall sollte eine Phase 3 Studie mit einer angemessenen Sicherheit (Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$) ausschließen können, dass die Sensitivität bzw. Spezifität $< 70\%$ betragen, da eine diagnostische Methode mit geringerer Sensitivität und Spezifität zu unsicher ist, um das weitere therapeutische Vorgehen davon abhängig zu machen. Wir legten daher 70% Sensitivität für die Nullhypothese fest ($S_0=70\%$). In unserer Untersuchung wurde im Gesamtkollektiv bei Test 1.2 eine Sensitivität von 80% erreicht, wir legten daher eine Sensitivität von 80% für die Alternativhypothese fest ($S_1=80\%$). Die Differenz zwischen S_0 und S_1 ist die Differenz, die die Studie nachzuweisen sucht. Die Spezifität wurde für die Alternativ-Hypothese auch mit 80% ($SP_1=80\%$) anhand der Studienergebnisse festgelegt.

Da die Sensitivität bzw. Spezifität in zwei unterschiedlichen Gruppen (Patienten mit der Zielerkrankung [D+] und Patienten ohne die Zielerkrankung [D-]) berechnet und getestet werden, wird in der Literatur empfohlen, für beide Größen und die jeweiligen Tests die notwendige Fallzahl separat zu berechnen und die jeweils höhere zu wählen (Li 2004). In Anlehnung an diese Empfehlung wurde folgende Vorgehensweise gewählt: Zunächst wurde unter der Vorgabe von $\alpha=5\%$ und $\beta=20\%$ und der Annahme, dass die Sensitivität unter der Alternativhypothese (S_1) 80% beträgt, die notwendige Anzahl der Patienten mit der Zielerkrankung bestimmt (D+), um folgendes Hypothesenpaar zu testen: Nullhypothese: $S_0=S_1$ bzw. Alternativhypothese: $S_0\neq S_1$. Im nächsten Schritt wurde in Abhängigkeit von der voraussichtlichen Prävalenz der Zielkrankheit die Anzahl der Patienten ohne Zielerkrankung (D-) bzw. die Gesamtfallzahl (N) berechnet. Die Prävalenz der Erkrankungen wurde aus der Literatur entnommen (Radford 1988; Surbone 1988; Oechsle 2008; Rankin 1999;

Siekiera 2012). Im letzten Schritt wurde unter der Annahme, dass die Spezifität unter der Alternativhypothese (Sp_1) 80% beträgt, die Power (Sp) berechnet, die sich bei der nun gegebenen Anzahl der Patienten ohne Zielerkrankung zur Überprüfung des Hypothesenpaars Nullhypothese: $Sp_0=Sp_1$ bzw. Alternativhypothese: $Sp_0 \neq Sp_1$ ergibt und bestätigt, dass die Power $\geq 80\%$ beträgt.

Die Berechnungen erfolgten mit dem Programm PASS Version 11 (PASS 11. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA). Tabelle 28 nennt die unterschiedlichen Fallzahlen in Abhängigkeit von der Prävalenz.

				Anzahl					
Zielerkrankung	S0	S1	Prävalenz	D+	D-	N	Sp0	Sp1	Power(SP)
Seminome	70%	80%	15%	155	878	1033	70%	80%	100%
Lymphome	70%	80%	20%	155	620	775	70%	80%	99%
Nicht-seminome	70%	80%	40%	155	233	388	70%	80%	93%

Tab. 28: Fallzahlkalkulation; S0: Sensitivität Null-Hypothese, S1: Sensitivität Alternativhypothese, D+: Patienten mit Zielerkrankung, D-: Patienten ohne Zielerkrankung, N: Gesamtzahl ($[D+] + [D-]$), Sp0: Spezifität Null-Hypothese, Sp1: Spezifität Alternativ-Hypothese

6. Diskussion

6.1 Wahl eines geeigneten Schwellenwertes

In der Untersuchung zeigten sich drei Kategorien von Kontrastmittel-enhancement: starkes, teilweises oder geringes und kein Kontrastmittel-enhancement. Starkes Kontrastmittelenhancement wurde als testpositiv, fehlendes Enhancement als testnegativ gewertet. Unklar war, wie ein geringes oder teilweises Enhancement zu werten ist. Diese Gruppe wurde daher näher betrachtet.

Hinsichtlich der Krankheitsentität und der Lage der Lymphknoten fanden sich in der Gruppe keine Häufungen.

Bei vier Patienten dieser Gruppe wurden im Verlauf weitere Kontrastmittel-sonographien durchgeführt, in denen sich ein abnehmendes bzw. kein Enhancement fand. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass das Gewebe zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung aufgrund inflammatorischer Prozesse, nach erst kürzlich abgeschlossener Therapie, noch vermehrt durchblutet war. Ähnlich wie bei der PET (Baba 2011; Yasuhiro 2011; Afshar-Oromieh 2012; AWMF 2007), scheint also der zeitliche Abstand der Untersuchung zur Therapie wichtig zu sein. Bei der PET wird ein Abstand von mindestens 3 Wochen nach Abschluss der Chemotherapie bzw. 8-12 Wochen nach Abschluss einer Strahlentherapie empfohlen um falsch positive Resultate aufgrund von posttherapeutischen inflammatorischen Prozessen zu minimieren (Juweid 2011; Bodet-Milin 2013). Ein weiteres Indiz für diese These ist, dass 2 von 4 Patienten die zeitgleich ein PET erhalten hatten,

im PET ebenfalls positiv waren. In unserer Gruppe war bei 7 von 14 Patienten der zeitliche Abstand zur abgeschlossenen Therapie < 4 Wochen zur Chemotherapie, bzw. < 6 Wochen zur Strahlentherapie. 2 der restlichen 7 Patienten erhielten zum Zeitpunkt der CEUS eine Rituximabtherapie. Diese Faktoren könnten das Kontrastmittelverhalten beeinflusst haben und sollten bei nachfolgenden Studien berücksichtigt werden.

In der Auswertung wurden die Patienten mit geringem oder teilweisem Kontrastmittelenhancement in Test 1-3 unterschiedlich bewertet. In der Gegenüberstellung der Ergebnisse (s.Pkt.5.3) fällt als Erstes die erhebliche

Abnahme der Spezifität auf, wenn Patienten mit geringem Kontrastmittelenhancement als testpositiv gewertet werden [Test 3 im Vergleich zu Test 1 (-31%) und Test 2 (-26%)], d. h. man würde hierdurch eine erhebliche Zahl an falsch positiven Fällen verursachen. Die Sensitivität nimmt demgegenüber in Test 3 im Vergleich zu Test 1 erwartungsgemäß zwar zu (9,1%), betrachtet man jedoch die Subgruppenanalyse sieht man, dass die Zunahme der Sensitivität vor allem auf die Subgruppe der Hodentumore zurückzuführen ist. Es muss allerdings bedacht werden, dass im Gesamtkollektiv nur ein Patient mit einem geringen Enhancement (low) ein Rezidiv hatte und dieser an einem Hodentumor erkrankt war. Aufgrund der insgesamt kleinen Stichprobe und den sehr kleinen Subgruppen muss man mit der Bewertung natürlich sehr vorsichtig sein. Es scheint sich aber doch recht klar abzuzeichnen, dass Patienten mit nur geringem Enhancement nicht als testpositiv gewertet werden sollten.

Von den 14 Patienten, die ein geringes Enhancement aufwiesen, war letztlich nur ein Patient in der Referenzmethode positiv. Für die weitere Auswertung werteten wir daher die Patienten mit geringem Kontrastmittelenhancement als testnegativ.

In kommenden Studien wäre es wünschenswert die Fälle mit geringem Kontrastmittelenhancement mit CEUS im Verlauf zu kontrollieren, um weitere Erfahrungen sammeln zu können. Eine weitere Möglichkeit ist es eine quantitative Analyse des Kontrastmittelenhancements durchzuführen. In Studien, die mittels CEUS das Ansprechen von Targettherapien untersuchen, wurde bereits gezeigt, dass eine quantitative Analyse der Kontrastmittelaufnahme in einer Läsion (region of interest) möglich ist (Lassau 2006; Lassau 2007; Cosgrove 2010; Lassau 2010).

6.2 Falsch negative, falsch positive

Insgesamt 25 Patienten zeigten in unserer Studie kein Kontrastmittelenhancement, 2 der Patienten hatten aber ein Rezidiv in der Referenzmethode. Von diesen hatte ein Patient ein T-Zell-Lymphom, war in einem zur gleichen Zeit durchgeführten PET positiv und entwickelte klinisch kurze Zeit später ein Rezidiv. Der andere Patient hatte einen Hodentumor und zeigte histologisch nach Resektion des Resttumors vitales Tumorgewebe. Die

Restformationen waren mediastinal und retroperitoneal lokalisiert. Dies könnte darauf hinweisen, dass die CEUS bei tief gelegenen Läsionen die Vaskularisation nur ungenügend abbilden kann und Befunde mit fehlendem Enhancement bei diesen Regionen mit Vorsicht zu beurteilen sind.

13 Patienten hatten in unserer Studie ein starkes Kontrastmittelenhancement, 5 von diesen Patienten waren in der Referenzmethode negativ. Hiervon litten 3 Patienten an einem aggressiven Lymphom, einer an einer CLL und einer an einem Hodentumor. Bei allen 5 Patienten lag ein ausreichender Zeitraum zwischen Abschluss der Chemo- bzw. Strahlentherapie und der CEUS, sodass posttherapeutische inflammatorische Prozesse vermutlich nicht Ursache des Enhancements waren. Lediglich ein Patient erhielt zum Zeitpunkt der CEUS noch Rituximab, was eine Rolle gespielt haben könnte. Auffallend ist, dass 3 der 5 Patienten, die zur gleichen Zeit ein PET erhalten hatten, in diesem ebenfalls falsch positiv waren. Die Ursache der falsch positiven Befunde ist für uns aus den Daten nicht ersichtlich.

6.3 Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu B-Bild und Dopplersonographie

In der gesamten Stichprobe berechneten wir eine Sensitivität von 72,7% (95% KI: 43,4 – 90,3%) und eine Spezifität von 87,8% (95% KI: 74,5 – 94,7%), wenn die Patienten mit wenig Enhancement zu den Testnegativen gezählt wurden (Test 1.1).

Die Sensitivität lag damit deutlich über den Werten, die bisher in Studien mit der B-Bild- und Dopplersonographie bei Untersuchungen tiefer gelegener LK erreicht wurde (72% vs. 67 % und 60%) (Neumann-Silkow 2010; Hocke 2008).

Im Vergleich zu bisherigen Kontrastmittelstudien an LK lag die in unserer Studie gemessene Sensitivität allerdings deutlich niedriger. In Vorgängerstudien wurden 84% (Piscaglia 2012; Rubaltelli 2004; Schmid-Wendtner 2002; Steppan 2010) bzw. 98% (Slaisova 2013) erreicht. Dies war zu erwarten, da die bisherigen Studien ausschließlich an peripher gelegenen LK in bestimmten klinischen Settings z.B. zervikale LK bei Kopf-Hals-Tumoren durchgeführt wurden. Zudem wurden bisher in allen Studien nur prätherapeutisch vergrößerte LK in der initialen Diagnostik untersucht. Zur Beurteilung residualer LK mit CEUS nach abgeschlossener Therapie liegen bisher keine Studien vor.

Die in unserer Studie erreichten Werte von 72% Sensitivität und 87,3% Spezifität zeigen, dass sich weitere Studien in dieser Fragestellung lohnen könnten.

Die in unserer Untersuchung erreichte Spezifität lag mit 87,3% deutlich über den Werten, die in o.g. Kontrastmittelstudien erreicht wurden: 79% (Piscaglia 2012; Rubaltelli 2004; Schmid-Wendtner 2002; Steppan 2010) bzw. 60,6% (Slaisova 2013).

6.4 Subgruppenanalyse

Für eine regelrechte Subgruppenanalyse sind die Patientenzahlen zwar zu gering, trotzdem lassen sich Trends erkennen, die für das Design von Folgestudien genutzt werden könnten.

In der Subgruppe der Lymphome wurde eine Sensitivität von 80% erreicht, in der Gruppe der Hodentumore von 66,7%. Die Sensitivität bei den Lymphomen erreicht damit die Werte der o. g. CEUS Vorgängerstudien (Piscaglia 2012; Rubaltelli 2004; Schmid-Wendtner 2002; Steppan 2010; Slaisova 2013), sie reicht sogar an die Sensitivität der PET-CT heran. In einer Metaanalyse wurde die Sensitivität der PET-CT mit 84% für aggressive NHL, 72% für HD und 70-72% für Hodentumore angegeben (Zijlstra 2006; Juweid 2011; Jerusalem 1999; Oechsle 2008; Müller 2011).

Die Spezifität der CEUS lag bei 86,2 % in der Lymphomgruppe und 91,7% bei den Hodentumoren. Der NPV war bei aggressiven Lymphomen und Seminomen 94%. Zum Vergleich liegt die PET-CT bei 90-100% Spezifität, der NPV beträgt 80% für Lymphome und 93% für Seminome (Zijlstra 2006; Juweid 2011; Jerusalem 1999; Oechsle 2008; Müller 2011).

Die Gruppe der nichtseminomatösen Hodentumore schneidet bezüglich des NPV (79%) unbefriedigend ab. Der recht hohe PPV ergibt sich unserem Erachten nach lediglich rechnerisch durch die hohe Prävalenz der Erkrankung in den residualen RF. In diesen zeigen sich in histologischen Untersuchungen in 15-20% vitales Tumorgewebe und in 30-40% der Fälle reifes Teratom (Oechsle 2008). Es ist gut vorstellbar, dass aufgrund der hohen Teratomanteile mit geringerer Proiferationsrate die nichtseminomatösen Hodentumore in der CEUS, aber auch in PET-CT Studien (Oechsle 2008) herausragend schlecht abschneiden. Diese Gruppe sollte in nachfolgenden Studien sicher gesondert

betrachtet werden.

Trotz aller Limitationen der Studie deutet sie darauf hin, dass die CEUS auch in der Beurteilung von Restlymphomen nach Beendigung der Chemotherapie eine geeignete Methode darstellen könnte und weitere Studien diesbezüglich sinnvoll wären.

6.5 Beurteilerübereinstimmung

Ein wesentlicher Kritikpunkt an der Sonographie ist die Beurteiler Abhängigkeit der Untersuchung. Wir untersuchten daher in unserer Studie die unterschiedliche Beurteilung des Kontrastmittelenhancements durch zwei erfahrene Ultraschaller. Als Maß der Beurteilerübereinstimmung errechneten wir die prozentuale Übereinstimmung für die einzelnen Kategorien des Kontrastmittelenhancements und die Übereinstimmung für den Gesamttest. Zusätzlich erfolgte die Berechnung von Kohens Kappa als Maß der Interrater-Reliabilität, d. h. dem Grad der Übereinstimmung, die über den Zufall hinausgeht. In beiden Tests zeigte sich eine hohe Beurteilerübereinstimmung mit 84,6% Übereinstimmung aller Fälle (95% KI: 71,4-92,7) und einem Wert von 0,76 für Kohens Kappa, was der zweitbesten zu erreichenden Kategorie „substanziell“ entspricht. Einschränkend muss allerdings hinzugefügt werden, dass in unserer Studie beide Beurteiler über eine mehr als 25 jährige Ultraschallerfahrung verfügten, was sicherlich nicht der Regelfall im klinischen Alltag ist.

6.6 Limitationen der Studie

Limitationen der Studie ergeben sich durch die insgesamt geringe Patientenzahl der Stichprobe, was dazu führt, dass die Konfidenzintervalle sehr groß sind und die Präzision der errechneten Schätzer für Sensibilität und Spezifität erheblich einschränken. Insbesondere die Subgruppenanalyse ist kritisch zu betrachten, da die Patientenzahlen in den Subgruppen zu klein werden. Lediglich zur besseren Übersicht und um Tendenzen besser erkennen zu können, wurden die Werte für die Subgruppen zusätzlich berechnet.

Da wir eine retrospektive Studie an einer Gelegenheitsstichprobe durchgeführt haben, lässt sich ein Selektionsbias nicht ausschließen. Ob die Prävalenz von Tumorgewebe in den residualen Raumforderungen in unserer Stichprobe noch denen der klinischen Patientenpopulation entspricht, kann dadurch nicht vorausgesetzt werden. Die prädiktiven Werte wurden daher für einzelne Subgruppen nicht aus den errechneten Werten für Sensitivität und Spezifität, sondern nach dem Satz von Bayes errechnet.

Auch ein Verifikationsbias ist theoretisch möglich aufgrund der unterschiedlichen Referenzstandards. Eine langfristige Verlaufskontrolle > 12 Monate ohne Rezidiv kann letztlich vitales Tumorgewebe in der Restraumforderung zum Zeitpunkt der Erhebung ebenso gut ausschließen wie eine Histologie. Insofern scheint die Anwendung eines sogenannten „delayed-type“ Referenzstandards angemessen (Knottnerus 2003).

Als weiteren Kritikpunkt kann man anführen, dass der Untersucher der Testmethode zwar gegenüber der Referenzmethode verblindet war, da diesem zum Zeitpunkt der CEUS die Daten der Referenzmethode nicht vorlagen, die behandelnden Ärzte die den Verlauf dokumentierten oder die Histologie beurteilten, aber gegenüber der Testmethode nicht verblindet waren. Da dadurch die Möglichkeit eines Bias bleibt, sollte dies in kommenden Studien berücksichtigt werden.

Wir haben in unserer Studie sehr unterschiedliche Krankheitsentitäten wie Hodentumore und maligne Lymphome zusammen untersucht, da beide Gruppen durch residuale RF nach Abschluss der Therapie gekennzeichnet sind, die nur in weniger als 50% der Fälle rezidivieren. Auch wenn die Analyse der Subgruppen mit Vorsicht zu betrachten ist, zeigt sich doch die unterschiedliche Sensitivität und Spezifität bei den Krankheitsentitäten. Die deutlich niedrigere Sensitivität bei den Hodentumoren könnte aber ein Hinweis darauf sein, dass die CEUS für manche Entitäten weniger geeignet ist. Auch innerhalb der Gruppe der Hodentumoren finden sich deutliche Unterschiede. Während die Seminome einen NPV von 94% erreichten, fand sich bei den Nichtseminomen lediglich ein NPV von 79%. Das Problem ist die niedrige Inzidenz der Erkrankungen, was es schwierig macht für die einzelnen Entitäten große Fallzahlen zu erreichen. Zudem sind die NHL, wie in Kapitel 2.1.1 bereits ausgeführt, eine in sich sehr inhomogene Gruppe mit unterschiedlichem

klinischen Verhalten und Verlauf. Günstig wäre es vermutlich zunächst eine klinisch homogenere Gruppe wie aggressive B-NHL zu untersuchen bzw. eine ausreichend große Stichprobe zu akquirieren, um in den Subgruppenanalysen weitere Informationen diesbezüglich gewinnen zu können.

6.7 Klinische Perspektive

Trotz der oben aufgeführten Mängel und Einschränkungen der Studie ergeben sich daraus erste Hinweise, dass die CEUS in der Diagnostik von residualen RF neben CT, MRT und PET eine Rolle spielen könnte. Aus klinischer Sicht wäre es wünschenswert mithilfe der CEUS eine Methode an der Hand zu haben, mit der den Patienten weitere Strahlenbelastung und dem Gesundheitssystem Kosten erspart werden könnten. Überdies ist die CEUS eine gut verfügbare Methode, die sich einer hohen Compliance der Patienten erfreut. Ziel könnte sein, bei residualen RF zunächst eine CEUS durchzuführen, um bei Kontrastmittelenhancement weiterführende Maßnahmen wie PET/CT oder Biopsie durchzuführen und bei fehlendem Enhancement die RF weiter kontrastmittelsonographisch zu kontrollieren. In unserer Studie fanden sich hohe NPV für die Subgruppen der aggressiven Lymphome und Seminome, dies könnte für ein solches Vorgehen bei diesen Entitäten sprechen. Ob die CEUS in bestimmten klinischen Settings diese Aufgabe leisten kann, sollte in größeren Studien untersucht werden. Wir führten hierfür eine Fallzahlkalkulation durch um die Stichprobengröße zu berechnen, die zu aussagekräftigen Ergebnissen führt. Es ergab sich für maligne Lymphome eine Stichprobengröße (s. Kap. 5.6) von insgesamt 755 Patienten, die angestrebt werden sollte, damit eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 80% mit einem Konfidenzintervall > 70 erreicht werden kann. Vorausgesetzt wurde eine Prävalenz von Tumorgewebe in den Restraumforderungen von 20%, wie dies der Fall bei aggressiven NHL und Hodgkin Lymphomen ist. Geht man von einer Prävalenz von 15% wie bei den Seminomen aus, sollte die Stichprobengröße insgesamt 1033 Patienten umfassen. Bei einer Prävalenz von 40% wie bei den Nichtseminomen reicht eine Fallzahl von 388 Patienten. Da Lymphome und Hodentumore im Vergleich zu anderen Erkrankungen eher seltene Erkrankungen sind, kann man diese Fallzahlen letztlich nur multizentrisch erreichen.

Die Studie sollte prospektiv mit einer konsekutiven oder einer Zufallsauswahl durchgeführt werden, um Selektionsbias zu vermeiden. Eine homogenes Studienkollektiv sollte angestrebt werden, beispielsweise nur aggressive Lymphome oder alternativ eine ausreichende Zahlenstärke der Subgruppen um, Krankheitsentitäten bezogenes Kontrastmittelverhalten erkennen zu können.

Ein zeitlicher Abstand zur Chemotherapie ≥ 4 Wochen und zur Strahlentherapie von 6-8 Wochen sollte eingehalten werden. Die Lokalisationen der residualen Raumforderungen müssen dokumentiert sein, da sich der Verdacht ergeben hat, dass tief gelegene LK, beispielsweise mediastinal oder retroperitoneal gelegene LK, schlechter erfasst werden können. Rituximabtherapien sollten konsequent erfasst werden um eine Beeinflussung des Kontrastmittelenhancements zu untersuchen.

6.8 Zusammenfassung

1. Erste Daten zur CEUS in der Diagnostik von residualen RF nach abgeschlossener Therapie bei Lymphomen und Hodentumoren konnten gewonnen werden. Es zeigte sich, dass ein starkes Kontrastmittelenhancement häufig mit der Entwicklung eines Rezidivs, beziehungsweise mit Nachweis von malignen Zellen in der Histologie einhergeht. Fehlendes Kontrastmittelenhancement zeigt sich häufig bei Patienten, die kein Rezidiv entwickelten bzw. eine negative Histologie der Restraumforderung hatten.
2. Teilweises oder leichtes Kontrastmittelenhancement ist eher als testnegativ zu interpretieren, sollte aber in zukünftigen Studien weiter evaluiert werden.
3. Die Durchführung einer größeren Studie bezüglich dieser Fragestellung scheint sinnvoll zu sein. Um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erreichen, sollte die Studie eine Fallzahl von circa 800 Patienten für Lymphome, von 1000 Patienten für Seminome und etwa 400 Patienten für Nichtseminome anstreben.
4. Die Krankheitsentitäten sollten getrennt untersucht werden.
5. Ein häufiger Kritikpunkt von Ultraschalluntersuchungen, die Beurteilerabhängigkeit, bestätigte sich in unserer Untersuchung nicht.

7. Literaturverzeichnis

Afshar-Oromieh A, Kratochwil C, Haberkorn U, et al. Stellenwert der PET/CT in der Lymphomdiagnostik. In: *Radiologe* 2012; 52 (4), S. 338–346.

Ahuja A, Ying M, Yang T, et al. The Use of Sonography in Differentiating Cervical Lymphomatous Lymph Nodes. In: *Clinical Radiology* 1996; 51, S. 186–190.

Ahuja A, Ying M. Evaluation of cervical lymph node vascularity: A comparison of colour Doppler, power Doppler and 3-D power Doppler sonography. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 2004; 30 (12), S. 1557–1564.

Albers P, Krege S, Bokemeyer C., et al. Leitlinie Hodentumor. Hg. v. DKG und European Germ Cell Cancer Collaborative Group 2008

Albrecht T, Blomley M, Bolondi L, et al. Guidelines for the Use of Contrast Agents in Ultrasound. In: *Ultraschall in Med* 2004; 25(4), S. 249–256.

Altman, D. Statistics with confidence: confidence intervals and statistical guidelines. London BMJ 2000.

Ansell S, Armitage J. Positron Emission Tomographic Scans in Lymphoma: Convention and Controversy. In: *Mayo Clinic Proceedings* 2012; 87 (6), S. 571–580.

Armitage J. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. In: *Am. J. Hematol* 2012; 87 (5), S. 511–519.

AWMF. FDG-PET CT in der Onkologie. In: *Nuklearmedizin* 2007; S. 291–301,

Baba S, Abe K, Isoda T, et . Impact of FDG-PET/CT in the management of lymphoma. In: *Ann Nucl Med* 2011; 25 (10), S. 701–716.

Bender R, Lange S. Was ist ein Konfidenzintervall. In: *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132, S. e17–e18.

Bernatik T, Seitz K, Blank W, et al. Unclear focal liver lesions in contrast-enhanced ultrasonography--lessons to be learned from the DEGUM multicenter study for the characterization of liver tumors. In: *Ultraschall Med* 2010; 31(6), S. 577–581.

Beyer J, Albers P, Altena R, et al. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship. highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. In: *Annals of Oncology* 2013; S. 878–888.

Biggerstaff B. Comparing diagnostic tests: a simple graphic using likelihood ratios. In: *Statistics in Medicine* 2000; 19 (5), S. 649–663.

Bodet-Milin C, Eugène T, Gastinne T, et al. The role of FDG-PET scanning in assessing lymphoma in 2012. In: *Diagnostic and Interventional Imaging* 2013; 94 (2), S. 158–168.

Brunereau L, Bruyère F, Linassier C.; Baulieu, et al. The role of imaging in staging and monitoring testicular cancer. In: *Diagnostic and Interventional Imaging* 2012; 93 (4), S. 310–318.

Bundesministerium für Gesundheit. Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Positronenemissionstomographie (PET) 2011

Canellos G. Residual mass in lymphoma may not be residual disease. In: *AM. J. Hematol* 1988; 6 (6), S. 931–933.

Cao X, Xue J, Zhao B. Potential Application Value of Contrast-Enhanced Ultrasound In Neoadjuvant Chemotherapy of Breast Cancer. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 2012; 38 (12), S. 2065–2071.

Casasnovas R, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. Early Interim PET Scans in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Can There Be Consensus About Standardized Reporting, and Can PET Scans Guide Therapy Choices? In: *Curr Hematol Malig Rep* 2012; 7 (3), S. 193–199.

Catala V, Nicolau C, Vilana R, et al. Characterization of focal liver lesions: comparative study of contrast-enhanced ultrasound versus spiral computed tomography. In: *Eur Radiol* 2007; 17, S. 1066–1073

Celli N, Gaiani S, Piscaglia F, et al. Characterization of liver lesions by real-time contrast-enhanced ultrasonography. In: *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2007, 19(1), S. 3–14.

Chiavaroli R, Grima P, Tundo P. Characterization of nontraumatic focal splenic lesions using contrastenhanced sonography. In: *Journal of Clinical Ultrasound* 2011; 39 (6), S. 310–315.

Chiu B, Weisenburger D. An Update of the Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. In: *Clinical Lymphoma* 2003; 4 (3), S. 161–168.

Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S, et al. CT Evaluation of the Response of Gastrointestinal Stromal Tumors After Imatinib Mesylate Treatment. A Quantitative Analysis Correlated with FDG PET Findings. In: *AJR* 2004; 183 (6) S. 1619–1628

Claudon M, Dietrich CF, Choi BI et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver - Update 2012. In: *Ultraschall in Med* 2013; 34 (1), S. 11–29.

Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) – Update 2008. In: *Ultraschall in Med* 2008; 29 (1), S. 28–44.

Collins C. PET in lymphoma. In: *Cancer Imaging* 2006; 6 (Special Issue A), S63–S70.

Connors J. Positron Emission Tomography in the Management of Hodgkin Lymphoma. In: *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; S. 317–322.

Cosgrove D, Lassau N. Imaging of perfusion using ultrasound. In: *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37 (S1), S. 65–85.

Demetri G, Mehren M, Blanke C, et al. Efficacy and Safety of Imatinib Mesylate in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. In: *N Engl J Med* 2002; 347 (7), S. 472–480.

D'Onofrio M, Barbi E, Dietrich C. et al. Pancreatic multicenter ultrasound study (PAMUS). In: *European Journal of Radiology* 2012; 81 (4), S. 630–638.

- Dietrich C, Kratzer W, Strobel D, et al. Assessment of metastatic liver disease. in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. In: *World J Gastroenterol* 2006; 12 (11), S. 1699–1705.
- Dietrich C, Cui X, Schreiber-Dietrich D, et al. EFSUMB Guidelines 2011. In: *Ultraschall in Med* 2012; 33 (1), S. 11–21.
- Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In: *Annals of Oncology* 2011; 22 (Supplement 6), S. vi59–vi63.
- Eichenauer D, Engert A, Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In: *Annals of Oncology* 2011; 22 (Supplement 6), S. vi55–vi58.
- Einhorn H, Williams S, Mandelbaum I, et al. Surgical resection in disseminated testicular cancer following chemotherapeutic cytoreduction. In: *Cancer Imaging*, 1981; 15, S. 904–908.
- Ekström-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma – a review. In: *Acta Oncol* 2006; 45 (3), S. 258–271.
- Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. In: *The Lancet* 2012; 379 (9828), S. 1791–1799.
- Evens A, Hutchings M, Diehl V. Treatment of Hodgkin lymphoma: the past, present, and future. In: *Nat Clin Prac Oncol* 2008; 5 (9), S. 543–556.
- Fletscher R, Fletcher S. Klinische Epidemiologie. Grundlagen und Anwendungen. Bern: Huber Verlag 2007.
- German Hodgkin Study Group (Hg.): Das Hodgkin Lymphom. Online verfügbar unter <http://www.ghsg.org/prognose>.
- De Giorgi U, Aliberti C, Benea G, et al. Effect of Angiosonography to Monitor Response During Imatinib Treatment in Patients with Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors. In: *Clinical Cancer Research* 2005; 11 (17), S. 6171–6176.
- Görg C, Weide R, Görg K, et al. Sonographische Erscheinungsformen abdomineller Lymphome. In: *Ultraschall in Med* 1996; 17, S. 179–184.
- Görg, C. Milzdiagnostik mit Ultraschallkontrastmitteln. Konstanz: Schnetztor-Verlag 2006.
- Görg, C. The forgotten organ: Contrast enhanced sonography of the spleen. In: *European Journal of Radiology* 2007; 64 (2), S. 189–201.
- Groves A, Win T, Ben S, et al. Non-[18 F]FDG PET in clinical oncology. In: *Lancet* 2007; 8, S. 822–830.
- Hartmann J, Schmoll H, Kuczyk M, et al. Postchemotherapy resections of residual masses from metastatic non-seminomatous testicular germ cell tumors. In: *Annals of Oncology* 1997, 8 (6), S. 531–538.
- Heidenreich A, Albers P, Classen J, et al. Imaging Studies in Metastatic Urogenital Cancer Patients Undergoing Systemic Therapy: Recommendations of a Multidisciplinary Consensus Meeting of the Association of Urological Oncology of the German Cancer Society. In: *Urol Int* 2010; 85 (1), S. 1–10.

- Hocke M, Menges M, Topalidis T, et al. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between benign and malignant mediastinal and abdominal lymph nodes. In: *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134 (4), S. 473–480.
- Huddart R, O'Doherty M, Padhani A, et al. 18Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the Prediction of Relapse in Patients With High-Risk, Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors: Preliminary Report of MRC Trial TE22 The NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. In: *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25 (21), S. 3090–3095.
- International Lymphoma Study Group. Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. In: *blood* 1997; 89 (11), S. 3909–18.
- Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte M, et al. Whole-Body Positron Emission Tomography. In: *blood* 1999; 94 (2), S. 429–433.
- Juweid M, Wiseman G, Vose J, et al. Response Assessment of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma by Integrated International Workshop Criteria and Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. In: *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23 (21), S. 4652–4661.
- Juweid M. FDG-PET/CT in Lymphoma. In: *Methods in Molecular Biology* 2011; 727, S. 1–19.
- Kapoor V, McCook B, Torok F. An Introduction to PET-CT Imaging. In: *Radiographics* 2004; 24 (2), S. 523–543.
- Kenny L, Aboagye E, Price P, et al. Positron Emission Tomography Imaging of Cell Proliferation in Oncology. In: *Clinical Oncology* 2004; 16 (3), S. 176–185.
- Khanna R, Sharma A, Khanna S, et al. Usefulness of ultrasonography for the evaluation of cervical lymphadenopathy. In: *World J Surg Onc* 2011; 9 (1), S. 29–32.
- Knottnerus J, Muris J. Assessment of the accuracy of diagnostic tests: the cross-sectional study. In: *Journal of Clinical Epidemiology* 2003; 56 (11), S. 1118–1128.
- Kollmannsberger C, Oechsle K, Dohmen B, et al. Prospective comparison of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography with conventional assessment by computed tomography scans and serum tumor markers for the evaluation of residual masses in patients with nonseminomatous germ cell carcinoma. In: *Cancer* 2002; 94 (9), S. 2353–2362.
- Kompetenznetz Maligne Lymphome (Hg.): Non-Hodgkin-Lymphome. Online verfügbar unter <http://www.lymphome.de/InfoLymphome/NonHodgkinLymphome/index.jsp>.
- Kompetenznetz Maligne Lymphome (Hg.) (2008): Übersicht Hodgkin Lymphome. Online verfügbar unter <http://www.lymphome.de/InfoLymphome/HodgkinLymphome/index.jsp>.
- Kottner J, Audige L, Brorson S, et al. Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies (GRRAS) were proposed. In: *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 64 (1), S. 96–106.
- Krege S. Was gibt es 2011 Neues beim Hodentumor. In: *Urologe* 2011; 50 (S1), S. 187–191.
- Lamuraglia M, Escudier B, Chami L, et al. To predict progression-free survival and overall survival in metastatic renal cancer treated with sorafenib: Pilot study

- using dynamic contrast-enhanced Doppler ultrasound. In: *European Journal of Cancer* 2006; 42 (15), S. 2472–2479.
- Lassau N, Lamuraglia M, Chami L, et al. Gastrointestinal Stromal Tumors Treated with Imatinib: Monitoring Response with Contrast-Enhanced Sonography. In: *American Journal of Roentgenology* 2006; 187 (5), S. 1267–1273.
- Lassau N, Chami L, Benatson B, et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography with quantification of tumor perfusion. A new diagnostic tool to evaluate the early effects of antiangiogenic treatment. In: *Eur Radiol* 2007; 17 (Supp.6) S. 89–98.
- Leen E, Ceccotti P, Kalogeropoulou, et al. Prospective Multicenter Trial Evaluating a Novel Method of Characterizing Focal Liver Lesions Using Contrast-Enhanced Sonography. In: *American Journal of Roentgenology* 2006; 186 (6), S. 1551–1559.
- Li J, Fine J. On sample size for sensitivity and specificity in prospective diagnostic accuracy studies. In: *Statistics in Medicine* 2004; 23 (16), S. 2537–2550.
- Lock G, Schmidt C, Helmich F, et al. Early Experience With Contrast-enhanced Ultrasound in the Diagnosis of Testicular Masses: A Feasibility Study. In: *Urology* 2011; 77 (5), S. 1049–1053.
- McGinn T, Weyer P, Newman T, et al. Tips for learners of evidence-based medicine: 3. Measures of observer variability (kappa statistic). In: *CMAJ* 2004; 171 (11), S. 1369–1373.
- Mende U, Zierhut D, Ewerbeck V, et al. Sonographische Kriterien für Staging und Verlaufskontrolle bei malignen Lymphomen. In: *Radiologe* 1997, 37, S. 19–26.
- Morton L, Wang S, Cozen W, et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes. In: *Blood* 2008; 112 (13), S. 5150–5160.
- Motzer R, Bosl G, Heelan R, et al. Residual mass: an indication for further therapy in patients with advanced seminoma following systemic chemotherapy. In: *J. Clin. Oncol* 2008; 5 (7), S. 1064–1070.
- Müller J, Schrader A, Jentzmik F, et al. Beurteilung von Residualtumoren nach Systemtherapie des metastasierten Seminoms. In: *Urologe* 2011; 50 (3), S. 322–327.
- Müller J, Schrader M, Schrader A.J, et al. Stellenwert der Positronenemissionstomographie bei urologischen Tumoren. In: *Urologe* 2012; 51 (3), S. 331–340.
- Neumann-Silkow H, Görg C. Dignitätsbeurteilung von abdominellen Lymphadenopathien in der Powerdoppler-Sonografie. Differentiation of Abdominal Lymphadenopathy with Power Doppler Sonography. In: *Fortschr Röntgenstr* 2010; 182, S. 229–234.
- Neumeyer-Gromen A, Rüther K, Krummrey G, et al. Überhöhte Anforderungen an die Evidenz? PET bei malignen Lymphomen. In: *Deutsches Ärzteblatt* 2011; 108 (7), S. 320–323.
- Newcombe R. Two-sided confidence intervals for the single proportion. Comparison of seven methods. In: *Statistics in Medicine* 1998; 17 (8), S. 857–872.
- Obuchowski NA. Sample size calculations in studies of test accuracy. In: *Stat Methods Med Res.* 1998; 7 (4), S. 371–392.

- Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Nonseminomatous Germ Cell Tumors After Chemotherapy: The German Multicenter Positron Emission Tomography Study Group. In: *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26 (36), S. 5930–5935.
- Pauwels E, Coumou A, Kostkiewicz M, et al. [18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging in Oncology: Initial Staging and Evaluation of Cancer Therapy. In: *Med Princ Pract* 2013, 22 (5), S 427–37.
- Pewsner D, Bleuer J, Bucher H, et al. Der Intuition auf der Spur? Das Bayes'sche Theorem und die Diagnostik in der Grundversorgung. In: *Schweiz Med Forum* 2001; 3, S. 41–52.
- Picardi M, Soricelli A, Pane F, et al. Contrast-enhanced Harmonic Compound US of the Spleen to Increase Staging Accuracy in Patients with Hodgkin Lymphoma: A Prospective Study1. In: *Radiology* 2009; 251 (2), S. 574–582.
- Piscaglia F, Weskott H, Nolsoe C, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS). Update 2011 on non-hepatic applications. In: *Ultraschall in Med* 2012; 33, S. 33–59.
- Piscaglia F, Corradi F, Mancini M, et al. Real time contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from gastrointestinal cancer. In: *BMC Cancer* 2007; 7 (1), S. 171–181.
- Plathow C, Waltz M, Lichy M, et al. Kostenüberlegungen zur Ganzkörper-MRT und PET-CT im Rahmen des onkologischen Stagings. In: *Radiologe* 2008; 48, S. 384–396.
- Puc H, Heelan R, Mazumdar M, et al. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. In: *J. Clin. Oncol* 1996; 14 (2), S. 454–460.
- Radford J.A, Cowan R.A, Flanagan M, et al. The Significance of Residual Mediastinal Abnormality on the Chest. Radiograph Following Treatment for Hodgkin's Disease. In: *J. Clin. Oncol* 1988, 6 (6), S. 937–939.
- Rankin S.C, Cook J.R. Lymphoma: monitoring response to therapy. In: *Imaging* 1999; 11 (4), S. 269–281.
- Reske S. N. PET and restaging of malignant lymphoma including residual masses and relapse. In: *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30 (S1), S. 89–96.
- Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft (Hg.) (2012): Krebs in Deutschland 2007/2008. 8.Auflage. Unter Mitarbeit von Benjamin Barnes Joachim Bertz Stefan Dahm Jörg Haberland Nadia Baras. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Berlin.
- Rubaltelli L, Khadivi Y, Tregnaghi, et al. Evaluation of Lymph Node Perfusion. Using Continuous Mode Harmonic Ultrasonography With a Second- Generation Contrast Agent. In: *J Ultrasound Med* 2004; 23, S. 829–836.
- Rubaltelli L, Beltrame V, Tregnaghi A, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound for Characterizing Lymph Nodes With Focal Cortical Thickening in Patients With Cutaneous Melanoma. In: *American Journal of Roentgenology* 2012; 196 (1), S. W8–W12.

- Savage D, Antman K. Imatinib Mesylate A New Oral Targeted Therapy. In: *N Engl J Med* 2002; 346 (9), S. 683–693.
- Schmid-Wendtner M-H, Partscht K, Korting HC, et al. Improved Differentiation of Benign and Malignant Lymphadenopathy in Patients With Cutaneous Melanoma by Contrast-Enhanced Color Doppler Sonography. In: *Arch Dermatol* 2002, 138, S. 491–497.
- Schmoll H.-J, Jordan K, Huddart R, et al. Testicular seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In: *Annals of Oncology* 2010, 21 (Supplement 5), S. v140–v146.
- Schmoll H.-J, Jordan K, Huddart R, et al. Testicular non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In: *Annals of Oncology* 2010; 21 (Supplement 5), S. v147–v154.
- Schöppler G, Heinzelbecker J, Michaely H.J, et al.): Stellenwert des Ultraschalls in der Urologie. In: *Urologe* 2012; 51 (1), S. 81–98.
- Schulte-Altedorneburg G, Demharter J, Linné R, et al. Does ultrasound contrast agent improve the diagnostic value of colour and power Doppler sonography in superficial lymph node enlargement? In: *European Journal of Radiology* 2003; 48 (3), S. 252–257.
- Shreve P, Anzei Y, Wahl R. Pitfalls in Oncologic Diagnosis with FDG PET Imaging. In: *Radiographics* 1999; 19, S. 61–77.
- Siekiera J, Malkowski B, Józwicki W, et al. Can We Rely on PET in the Follow-Up of Advanced Seminoma Patients? In: *Urol Int* 2012; 88 (4), S. 405–409.
- Siemens (Hg.): Magnete, Spins und Resonanzen. Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie. Online verfügbar unter http://healthcare.siemens.com/siemens_hwem-hwem_sxxa_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@global/@imaging/@mri/documents/download/mdaw/mtu3/~edisp/magnete_spins_und_resonanzen-00016931.pdf.
- Simel D. L, Samsa G.P, Matchar D.B, et al. Likelihood ratios with confidence. sample size estimation for diagnostic test studies. In: *Journal of Clinical Epidemiology* 1991; 44 (8), S. 763–770.
- Slaisova R, Benda K, Jarkovsky J, et al. Contrast-enhanced ultrasonography compared to gray-scale and power doppler in the diagnosis of peripheral lymphadenopathy. In: *European Journal of Radiology* 2013; 82 (4), S. 1–6.
- Squire/Novelline. Radiologie. Grundlagen der klinischen Diagnostik für Studium und Praxis. Stuttgart Schattauer Verlag 1993.
- Stein H. Die neue WHO Klassifikation der malignen Lymphome. Nach „REAL“ ein weiterer Schritt auf dem Weg zu einem weltweiten Konsens. In: *Pathologie* 2000; 21, S. 101–105.
- Steinkamp H. J, Cornehl M., Hosten N, et al. Cervical lymphadenopathy: ratio of long- to short-axis diameter as a predictor of malignancy. In: *The British Journal of Radiology* 1995; 68, S. 266–270.
- Steinkamp H. J, Wissgott C, Rademaker F, et al. Current status of power Doppler and color Doppler sonography. In the differential diagnosis of lymph node lesions. In: *Eur. Radiol* 2002; 12; S. 1785–1793.

Steppan I, Reimer D, Muller-Holzner E, et al. Breast Cancer in Women: Evaluation of Benign and Malignant Axillary Lymph Nodes with Contrast- Enhanced Ultrasound. In: *Ultraschall in Med* 2010; 31, S. 63–67.

Stoeckelhuber B. M, Wiesmann M, Berg S. A, et al. Sonographische Diagnostik vergrößerter Lymphknoten. In: *Hautarzt* 2006; 57 (7), S. 610–617.

Strahlenschutzkommission. Strahlenschutz bei der Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie/ Computer-Tomographie, Bonn 2006 S. 1–9.

Surbone A, Longo D, DeVita V, et al. Residual Abdominal Masses in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. After Combination Chemotherapy: Significance and Management. In: *Journal of Clinical Oncology* 1988; 6 (12), S. 1832–1837.

Terasawa T, Nishashi T, Hotta T, et al. 18F-FDG PET for Posttherapy Assessment of Hodgkin's Disease and Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: A Systematic Review. In: *Journal of Nuclear Medicine* 2007; 49 (1), S. 13–21.

Tilly H, Vitolo U, Walewski J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Clinical practice guidelines. In: *Annals of Oncology* 2012; 23 (7), S. 78–82.

Toriyabe Y, Nishimura T, Kita S, et al. Differentiation Between Benign and Metastatic Cervical Lymph Nodes With Ultrasound. In: *Clinical Radiology* 1997; 52, S. 927–932.

Tregnaghi A, De Candia A, Calderone M, et al. Ultrasonographic evaluation of superficial lymph node metastases in melanoma. In: *European Journal of Radiology* 1996; 24, S. 216 - 221.

Tschammler A, Ott G, Schang T, et al. Lymphadenopathy: differentiation of benign from malignant disease. Color doppler US assessment of intranodal angioarchitektur. In: *Radiology* 1998; 208 (1), S. 117–123.

Tschammler A, Heuser B, Ott G, et al. Pathological Angioarchitecture In Lymphnodes: Underlying Histopathologic Findings. In: *Ultrasound in Med. & Biol* 2000; 6 (7), S. 1089–1097.

Tucker M.A, Coleman C.N, Cox R.S, et al. Risk of Second Cancers after Treatment for Hodgkin's Disease. In: *N Engl J Med* 1988; 318 (2) S. 76–81.

Tunariu N, Kaye S, DeSouza N, et al. Functional imaging: what evidence is there for its utility in clinical trials of targeted therapies? In: *Br J Cancer* 2012; 106 (4), S. 619–628.

Vander Heiden M, Cantley L, Thomson C. Understanding the Warburg Effect. In: *SCIENCE* 2009; 324, S. 1029–1033.

van Leeuwen F, van Klokman WJ, Hagenbeek A, et al. Second Cancer Risk Following Hodgkin's Disease. A 20-Year Follow-Up Study. In: *Journal f Clinical Oncology* 1994; 12 (2), S. 312–325.

Vassallo P, Edel G, Roos N, et al. Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US. In: *Radiology* 1992; 28 (8), S. 215–220.

Viardot A. Maligne Lymphome: Klinik, Klassifikation, Therapie und Prognose. In: *Radiologe* 2012; 52 (4), S. 321–329.

- Wahlin B, Yri O, Kimby E, et al. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times. In: *British Journal of Haematology* 2012; 156 (2), S. 225–233.
- Warburg O. On the Origin of Cancer Cells. In: *SCIENCE* 1956; 123 (3191), S. 309–314.
- Weskott H.-P. Ultraschall in der Diagnostik maligner Lymphome. In: *Radiologe* 2012; 52 (4), S. 347–359.
- Wu C-H, Hsu M-M, Chang Y-L, et al. Vascular pathology of malignant cervical lymphadenopathy. In: *Cancer Imaging* 1998; 83 (6), S. 1189–1196.
- Ying Michael, Ahuja A, Brook F, et al. Accuracy of sonographic vascular features in differentiating different causes of cervical lymphadenopathy. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 2004; 30 (4), S. 441–447.
- Yu M, Liu Q, Song H-P, et al. Clinical Application of Contrast- Enhanced Ultrasonography in Diagnosis of Superficial Lymphadenopathy. In: *J Ultrasound Med* 2010; 29 (5) S. 735–740.
- Yu X, Yu J, Liang P, et al. Real-time contrast-enhanced ultrasound in diagnosing of focal spleen lesions. In: *European Journal of Radiology* 2012; 81 (3), S. 430–436.
- Zijlstra J, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra O, et al. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma. In: *haematologica* 2006; 91 (4), S. 522–529.
- Zinzani, P. PET in T-Cell Lymphoma. In: *Curr Hematol Malig Rep* 2011; 6 (4), S. 241–244.

8. Anhang

8.1 Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Amon, Arnold, Aumüller, Basler, Bauer, Baum, Beato, Berndt, Doss, Engel, Eschenbach, Fruhsdorfer, Fuhrmann, Ganz, Geus, Göke, Golenhofen, Gotzen, Gressner, Griss, Grzeschik, Habermehl, Happle, Havemann, Huffmann, Joseph, Kaffarnik, Kern, Kleinsasser, Klenk, Klose, Koolmann, Kretschmer, Krieg, Kroll, Lange, Lennartz, Maisch, Mannheim, Massarat, Mennel, Moosdorf, Neubauer, Netter, Peter, Pfab, Pohlen, Printz, Remschmidt, Riedmiller, Rothmund, Schachtschnabel, Schäfer, Schmitz-Moormann, Schneider, Schüffel, Seitz, Schulz, Siegrist, Slenczka, Thomas, Unsicker, Voigt, v. Wichert, Wolf, Zelder.

8.2 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. C. Görg für die Überlassung der vorliegenden Arbeit und seine Unterstützung und Förderung.

Ganz herzlich möchte ich mich bedanken bei Jörg Haasenritter für die Hilfe bei der Statistik, Ralf Grun für das Korrekturlesen und die Hilfe bei der Formatierung und bei Jana und Lasse für ihre Ermunterungen während des Schreibens.

